

**DIABETESENTGLEISUNG IN VERSCHIEDENEM LEBENSALTER
BEI ORALER UND INSULINBEHANDLUNG**

von

Wolfgang Pilz

aus

Oelsnitz/Grossenhain

1973 # 193

Aus der 2. Medizinischen Klinik
der Städt. Krankenanstalten Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. R. Schubert

DIABETESENTGLEISUNG IN VERSCHIEDENEM LEBENSALTER BEI ORALER UND INSULINBEHANDLUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Wolfgang Pilz

aus

Oelsnitz/Grossenhain

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly
Referent: Prof. Dr. R. Schubert
Korreferent: Prof. Dr. L. Demling
Tag der mündlichen Prüfung: 27.3.1973

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A. <u>Einleitung</u>	1
B. <u>Literaturüberblick</u>	4
C. <u>Krankengut und Methodik</u>	13
D. <u>Eigene Untersuchungen</u>	17
1. Die Altersverteilung der stationär behandelten Diabetiker	19
2. Vergleich des Durchschnittstodesalters der stationär aufgenommenen verstorbenen Diabetiker mit der Lebenserwartung der Nürnberger Wohnbevölkerung	19
3. Zuwachsraten diabetischer Neuerkrankungen in Relation zum Lebensalter	21
4. Die Häufigkeit der Stoffwechselentgleisung bei Männern und Frauen in den verschiedenen Lebensdezennien	23
5. Abhängigkeit der Dekompensationsneigung von der Medikation	25
6. Umstellung der Therapie zwischen Klinikaufnahme und -entlassung in Relation zur Gesamtzahl der aufgenommenen Diabetiker	27
7. Zeitdauer der einzelnen Therapieformen	29
8. Relation von Insulindosierung und Körpergewicht	30
9. Vergleich der Entgleisungshäufigkeit zwischen 1960 und 1966	30
E. <u>Diskussion</u>	31
F. <u>Zusammenfassung</u>	39
G. <u>Literaturverzeichnis</u>	41

E I N L E I T U N G

Die Zahl der Diabetiker nimmt von Jahr zu Jahr zu. Der Diabetes ist zu einer Volkskrankheit geworden (26, 27, 87, 146, 156, 165, 210). Während vor dem letzten Weltkrieg die Häufigkeit der Zuckerkrankheit für Deutschland und andere europäische Gebiete auf 0,2 - 0,3 % der Bevölkerung geschätzt wurde (87, 145, 156), sank sie im 2. Weltkrieg und in der unmittelbaren Nachkriegsperiode - bedingt durch die Knappheit an Nahrungsmitteln (143, 214) - auf 0,1 % (59, 66, 87, 143, 144, 145, 156, 199).

Nachdem wieder reichlich Nahrungsmittel verfügbar waren, andererseits die mangelnde Bewegung der Menschen durch Automation in fast allen Bereichen sowie die Benutzung von Kraftfahrzeugen immer weitere Bevölkerungskreise ergriff, stieg die Zahl der klinisch-manifesten Diabetiker auf 1 - 1,5 % an. Der Anteil der unbekannten Diabetiker muß mit weiteren 1 - 2 % veranschlagt werden, sodaß heute in der Bundesrepublik mit einer Diabeteshäufigkeit von 2 - 3 % der Bevölkerung zu rechnen ist (87, 95, 104, 107, 124, 132, 141, 142, 156, 202).

Der Anstieg der Diabetesmorbidity ist auf der ganzen Welt zu beobachten (56, 57, 69, 76, 101, 123, 132, 142, 169, 202). Die Häufigkeit der Genträger einer diabetischen Anlage wird auf 10 - 25 % der Gesamtbevölkerung der Erde geschätzt (23, 28, 29, 119, 120), wobei angenommen wird, daß in wenigen Jahrzehnten über die Hälfte der Menschheit Genträger sein wird.

Aus diesen Zahlen ist die große Bedeutung einer optimalen Behandlung dieser immer wichtiger werdenden Erkrankung zu ersehen (9, 24, 36, 44, 111, 112, 116, 118, 196, 207). Die wichtigsten therapeutischen Maßnahmen sind die Regelung der Lebensweise einschließlich der körperlichen Betätigung, die diätetische Einstellung, die medikamentöse Behandlung mit Insulin und oralen Antidiabetika wie die Behandlung etwaiger diabetischer Komplikationen (42, 50, 53, 91, 109, 113, 136, 149, 171, 192, 211, 213, 218). Diejenigen Diabetiker, die sich durch Diät allein nicht im Stoffwechselgleichgewicht halten ließen, erhielten seit dessen Entdeckung im Jahre 1921 durch BANTING und BEST Insulin. Es bedeutete einen großen therapeutischen Fortschritt, als nach einer Veröffentlichung von FRANKE und FUCHS über das Sulfonylharnstoff-Präparat BZ 55 die orale Diabetestherapie Eingang in die Klinik fand (1, 3, 5, 19, 30, 32, 46, 105, 108, 175, 176, 186, 195, 216).

Etwa zur gleichen Zeit wurden - nachdem frühere Versuche mit den Guanidinen wegen ihrer Toxizität gescheitert waren - die Biguanide durch UNGAR und seine Mitarbeiter für die Therapie des Diabetes mellitus nutzbar gemacht (8, 10, 17, 43, 73, 75, 82, 85, 102, 138, 151, 152, 194, 200, 206).

Orale Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffe stimulieren die körpereigene Insulinproduktion. Biguanide dagegen, deren Wirkungsmechanismus noch nicht so weit geklärt ist, wirken extrapankreatisch blutzuckersenkend, wobei eine vermehrte periphere Glukoseutilisation im Vordergrund zu stehen scheint (4, 31, 41, 49, 61, 62, 84, 92, 94, 120, 124, 126, 131, 147, 155, 156, 162, 167, 168, 185, 203, 217, 219).

Die anscheinend so einfache Behandlung mit oralen Antidiabetika birgt jedoch die Gefahr in sich, daß es in zunehmendem Maße zu einer mangelhaften Überwachung der Diabetiker und zu einer Lockerung der Therapiedisziplin kommt (28, 162). Schon bei Diabetikern, die Insulin spritzen, ist die Häufigkeit von Fehlern erschreckend hoch, wie die Untersuchung von BIRKHÄUSER und DUBACH (14) zeigt.

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, bei den 1960 und 1966 in der 2. Medizinischen Klinik Nürnberg stationär behandelten Diabetikern die Frage zu prüfen, ob die Entgleisungshäufigkeit unter Insulin- oder oraler Therapie größer ist und ob dabei zwischen den einzelnen Lebensdezennien und zwischen den Geschlechtern Unterschiede bestehen. Es wird geprüft, ob zwischen den beiden Jahrgängen 1960 und 1966 hinsichtlich der Entgleisungshäufigkeit Unterschiede zu finden sind. Außerdem interessierte die Frage, wie lange eine gute Stoffwechseleinstellung unter oraler Diabetestherapie bei der genannten Bevölkerungsgruppe möglich war.

L I T E R A T U R Ü B E R B L I C K

Die Angaben über die Verteilung der Geschlechter beim Diabetes mellitus in den Morbiditätsstatistiken variieren stark und sind meist nur schlecht miteinander vergleichbar. Die Zahlen stammen aus dem Krankengut von Diabetiker-Betreuungsstellen und -Ambulatorien sowie Kliniken, andere Statistiken basieren auf Suchaktionen, wie sie in verschiedenen Städten und auf dem Lande sowie in Betrieben durchgeführt wurden. Dazu kommt noch das Material von Krankenkassen und Lebensversicherungen. Die in der Literatur zu findenden Angaben über das Geschlechterverhältnis beim Diabetes mellitus in Europa und Nordamerika berichten von einem deutlichen Überwiegen der weiblichen Diabetiker jenseits des 40. Lebensjahres, während unterhalb dieser Altersgrenze das männliche Geschlecht leicht überwiege bzw. in der Kindheit beide Geschlechter gleich häufig vertreten seien. Diese Struktur der Diabetespopulation läßt sich nicht allein aus einem Frauenüberschuß der betreffenden Jahrgänge in der Gesamtbevölkerung erklären (28, 56, 57, 70, 83, 107, 120, 128, 131, 141, 142, 143, 145, 153, 156, 172, 191, 199, 205).

Nur in wenigen Arbeiten wird von einem generellen oder teilweisen Überwiegen der Männer berichtet (65, 201, 202). So referiert KÖRP über 1894 in den Jahren von 1930 - 1960 stationär aufgenommene

Diabetiker mit einer Verteilung von 57,3 % Männern und 42,7 % Frauen (83). Bei der Münchner Diabetes-Aktion von 1967/68 überwogen in den jüngeren Altersklassen die männlichen Diabetiker, während nach dem 60. Lebensjahr der Anteil der weiblichen Zuckerkranken deutlich größer ist, was nicht allein durch den Bevölkerungsaufbau zu erklären ist. Dagegen wurden erheblich mehr Männer festgestellt, bei denen der Verdacht auf einen bisher noch nicht bekannten Diabetes mellitus bestand. Wenn sich auch nicht bei allen Verdachtsfällen ein manifester Diabetes diagnostizieren ließ, ließ sich doch die Meinung nicht bestätigen, daß Frauen häufiger an einem Diabetes leiden als Männer (104).

Wie bei der Morbidität soll auch bei den groben Stoffwechseldekompensationen, dem Präkoma und dem Koma, bei Frauen die Häufigkeit größer sein (58, 70, 88, 131). Der Geschlechtsunterschied ist besonders in der Gruppe der Altersdiabetiker ausgeprägt, während er beim Erwachsenen-Diabetes und besonders beim jugendlichen Diabetes weniger deutlich in Erscheinung tritt (58). SCHACHOR (183) fand dagegen bei den von ihm untersuchten Fällen keinen Häufigkeitsunterschied zwischen Männern und Frauen.

Über die Altersverteilung beim Diabetes mellitus finden sich in der Literatur ziemlich übereinstimmende Angaben. Zwar schwankt die prozentuale

Häufigkeit in den einzelnen Altersklassen, jedoch sind die Unterschiede nur gering. Unterschiede ergeben sich vor allem hinsichtlich des Anstiegsbeginns der Alterskurve -wobei der Anstiegsbeginn um etwa ein Jahrzehnt schwankt - und der Steilheit des Anstiegs. Beide Geschlechter zeigen eine rasche Zunahme der Morbidität vom 40. Lebensjahr an, einen Gipfel zwischen 50. und 60. Lebensjahr und ein rasches Abfallen der Morbiditätskurve zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr (28, 56, 57, 81, 104, 107, 121, 127, 128, 141, 142, 143, 154, 156, 170, 191, 199, 201, 205). Bis zum 4. Lebensdezennium finden sich nur wenige Neuerkrankungen. Danach wächst die Zahl der Manifestationen einer diabetischen Stoffwechsellage sprunghaft. Der Gipfel wird im 6. Dezennium, nach anderen Untersuchungen (104, 156) im 7. Dezennium erreicht. Nach dem 70. Lebensjahr sinkt die Erkrankungszahl mit zunehmendem Alter rasch ab. Nach dem 80. Lebensjahr manifestiert sich nur mehr ein geringer Prozentsatz. Als Gründe für die Abnahme der Manifestationsfrequenz jenseits des 70. Lebensjahres werden Zunahme der Sterblichkeitsfrequenz (127, 154, 199) und eine hohe Dunkelziffer noch unentdeckter und damit unbehandelter Diabetiker gerade im fortgeschrittenen Alter (127) angeschuldigt.

Das durchschnittliche Manifestationsalter wird verschieden angegeben. Die Zahlen schwanken von 55,7 Jahren bei Männern und 59,0 Jahren bei Frauen (128) bis zu 69,66 Jahren bei Männern und 62,17 Jahren bei Frauen (154). In den meisten Arbeiten wird ein früheres Erkrankungsalter für Frauen angegeben. Einzelne Autoren (128) vertreten die Ansicht, daß Männer um einige Jahre früher erkranken oder daß kein Unterschied im Manifestationsalter zwischen den Geschlechtern festzustellen sei (127).

Vor der Insulinära starben 60,8 % aller Diabetiker im Koma. Nach der Entdeckung des Insulins ist der Prozentsatz der Komamortalität auf 1,2 % abgesunken (70). Heute ist das Leben des Diabetikers weniger durch akute Stoffwechseldekompensation als durch Komplikationen von seiten des Gefäßsystems bedroht (2, 48, 106, 122, 137). Während früher Herz-, Gehirn- und Nierengefäß-Erkrankungen 17,5 % der Todesursachen beim Diabetes mellitus ausmachten, stieg dieser Anteil auf nahezu 80 % (13, 57). Die häufigste Todesursache ist heute der Herzinfarkt (61). Das Fortschreiten der Spätkomplikationen von Stadium zu Stadium kann jedoch durch prophylaktische Maßnahmen weitgehend verhütet werden (28, 135, 139). Durch optimale Stoffwechseleinstellung und Gewichtsreduktion können Auftreten und Schwere der vaskulären Komplikationen wesentlich hinausgezögert bzw. vermindert werden (13, 57, 61, 70, 107, 131, 139, 214). So berichtet MOHNIKE, daß bei guter Stoffwechselführung auch nach 25 Jahren seit der Manifestation des Diabetes noch keine Retinopathie vorzuliegen braucht (107).

Das Durchschnittstodesalter betrug nach den Erhebungen an der Joslin-Klinik (70) vor der Insulinära zwischen 1897 und 1914 44,5 Jahre und zwischen 1914 und 1922 46,7 Jahre. Nach Einführung des Insulins stieg die Lebenserwartung in dem Zeitraum zwischen 1922 - 1925 auf 54,3 Jahre an. Nach Einführung der Mikrobestimmung des Blutzuckers erreichte das Durchschnittstodesalter 65,1 Jahre, um schließlich in dem Zeitraum von 1956 - 57 auf 64,7 Jahre anzusteigen. Die Lebenserwartung diabeteskranker Ärzte überstieg in der Joslinära mit 68,1 Jahren schließlich sogar die der Gesamtbevölkerung (70). In den meisten Veröffentlichungen wird jedoch die Lebenserwartung des Diabetikers im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung als geringer angegeben (57, 58, 120, 121, 123, 130, 131, 143, 205, 209). Die Zahlen differieren erheblich: Von etwa 2 - 6 Jahren bei über 40-jährigen (58), 4 - 5 Jahren bei Diabetikern mit einem Manifestationsalter über 40 Jahren (131) bis zu 4 - 10 Jahren beim Altersdiabetes und über 10 Jahren beim jugendlichen Diabetiker (120).

Seit der Einführung der oralen Antidiabetika in die Klinik wurden Untersuchungen angestellt, die Aufschluß über die Häufigkeit des Versagens der Sulfonylharnstoff-Behandlung nach anfänglich guter Stoffwechselwirkung geben sollten (86, 159, 163, 166, 180, 184, 198). Die Versager werden in 3 Gruppen eingeteilt: Als "Primärversager" werden diejenigen Fälle bezeichnet, die von vornherein keine Wirksamkeit oraler Antidiabetika zeigen. Unter den "Sekundärversagern" werden Fälle zusammengefaßt, die nach anfänglichem Therapieerfolg innerhalb der ersten 4 Wochen nach Behandlungsbeginn nicht mehr auf

orale Antidiabetika ansprechen (11, 60, 62, 131, 187, 120). Der Begriff "Sekundärversager" wird nicht einheitlich gehandhabt. Viele Autoren benutzen ihn anstelle des Ausdrucks "Spätversager".

Über das Thema des Versagens der Therapie mit oralen Antidiabetika ist eine Großzahl von Arbeiten erschienen, deren Resultate erheblich differieren. Die Zahlen reichen bei den Primärversagern von 29,1 % (174) bis zu 9,1 % (182). Die häufigste Ursache für das Primärversagen der oralen Therapie ist eine falsche Indikationsstellung (120). Wenn die Patienten trotz richtiger Indikationsstellung nicht ansprechen, bedeutet das, daß endogenes Insulin nicht mehr stimuliert werden kann (131). Für die Häufigkeit des Spätversagens gibt es sehr weit streuende Angaben. Sie reichen von 71 % durchschnittlicher Häufigkeit bis zu 3,8 % (11, 21, 28, 60, 62, 64, 120, 124, 162, 174, 182, 190). Die Gründe für diese Differenzen sind mannigfach. Zunächst wird der Begriff des Versagens der Therapie unterschiedlich gehandhabt, wenn überhaupt Angaben darüber in den Arbeiten zu finden sind (18, 68, 76, 157, 162, 174, 202, 205). HALLER und STRAUZENBERG (60) legten als Grenze für ihre Einschätzung 200 mg% für mehrere Nüchternblutzuckerwerte und eine Tagesharnzuckermenge von 20 g fest, was als vernünftiger Kompromiß erscheint.

Sehr wesentlich sind auch die Einstellungskriterien bei der Ersteinstellung auf orale Antidiabetika. Unterschiedliche Auffassungen hierbei führen zu sehr stark divergierenden

Häufigkeitsverhältnissen (60). Eine Großzahl allein diätetisch einstellbarer Diabetiker wird von Anfang an medikamentös behandelt. Ein ernsthafter Versuch mit alleiniger Diättherapie wird nicht unternommen (136). Häufig muß die Tablettenbehandlung auch als Ersatz für das fehlende Diätregime einspringen (157, 162). Patientenkollektive werden nur dann miteinander vergleichbar sein, wenn die Indikationsstellung weitgehend einheitlich ist.

Dazu muß man sich darüber orientieren, wann der Einsatz des zu untersuchenden Medikamentes überhaupt sinnvoll erscheint. Die meisten Autoren (28, 35, 56, 57, 101, 103, 115, 119, 124, 131, 133) sind sich einig, daß Sulfonylharnstoffe auf die B-Zellen des Inselapparates einwirken. Sie stimulieren eine Ausschüttung von Insulin, was durch Glukose nicht mehr oder nur noch unvollständig erreicht wird. Es besteht eine Sekretionsstarre für Insulin. Die Wirkung ist also an das Vorhandensein endogenen Rest-Insulins gebunden. Beim jugendlichen Diabetes sind nur während eines sehr kurzen Zeitraums noch endogene Insulinreserven vorhanden, die durch Sulfonylharnstoffe mobilisiert werden können. Danach sind Sulfonylharnstoff-Präparate bei diesem Diabetestyp unwirksam.

Beim Altersdiabetes ist es anders. Hier ist über lange Zeit noch endogenes Insulin verfügbar. Ist es jedoch zu einem endgültigen Erliegen der Insulinproduktion gekommen, können auch bei

dieser Diabetesform Sulfonylharnstoffe die Stoffwechseldekompensation nicht mehr aufhalten.

Bei der Einstellung sollten als wichtigste Kriterien ein Patientenalter über 40 Jahre und ein von vornherein gutes Ansprechen auf die Sulfonylharnstoff-Präparate berücksichtigt werden (52, 60, 78, 161, 173). Außerdem sollte keine oder nur eine kurzfristige Insulinbehandlung vorausgegangen sein (60).

Um die Quote der "echten" Spätversager feststellen zu können, müssen die Fälle, bei denen dem Versagen eine exogene Ursache zugrunde liegt, eliminiert werden. Eine der häufigsten äußeren Ursachen dürfte in der Disziplinlosigkeit der Patienten zu finden sein, von denen nur 30 % die Diät einhalten (54, 67). In engem Zusammenhang damit stehen mangelnder Wille zur Gewichtsreduktion sowie das Fehlen geregelter körperlicher Betätigung. Viele Diabetiker wären allein mit diätetischen Maßnahmen im Stoffwechselgleichgewicht zu halten. HAUNZ (63) nennt 50 %. Auch in den Aufstellungen von SCHÖFFLING (156) und SCHLIACK (145) fallen in den Zahlen aus der DDR hohe Prozentsätze nur diätetisch eingestellter Patienten auf.

In etwa 11 % (28) führen Zweiterkrankungen zum Spätversagen. Hierher sind auch die Fälle zu rechnen, deren Stoffwechsel durch Traumen einschließlich notwendig werdender Operationen oder eine Schwangerschaft entgleist.

Ein weiterer Faktor, der die Prozentsätze der "echten" Spätversager verschleiern kann, ist die Disziplinlosigkeit der Patienten bei der Einnahme der Medikamente. Die Tabletten werden weggelassen oder bei Diätfehlern ihre Zahl erhöht (29, 47, 148, 164, 181). Die große Schwierigkeit liegt darin, daß man hier weitgehend auf die subjektiven Angaben der Patienten angewiesen ist. Gerade Nachlässigkeiten in der Lebensführung werden nicht gern zugegeben, und oft bagatellisieren die Patienten ihre "Sünden" vor sich selbst.

Schließlich sollte zur Feststellung der Zahl der wirklichen Spätversager der Versuch unternommen werden, den Stoffwechsel unter Klinikbedingungen, evt. unter vorübergehender Insulin-Therapie, zu kompensieren. Erst die Patienten, deren Stoffwechsel auch dann nicht mehr auf orale Antidiabetika anspricht, sind echte Spätversager (60). Ziemlich übereinstimmend in der Literatur wird für die Umstellung von Sulfonylharnstoffen auf Insulin angegeben, daß die Dosierungshöhe zunächst bei 28 bis 40 Einheiten Insulin liegt (39, 45, 79, 177, 178).

Bezüglich der mit Sulfonylharnstoffderivaten erreichbaren Therapiedauer differieren die Angaben in der Literatur so stark, daß sich kein einheitliches Bild gewinnen läßt (60, 92, 162). Die Gründe sind die gleichen, die zu den differenten Zahlenangaben über die Spätversager führen.

KRANKENGUT UND METHODIK

Es wurden im Rahmen dieser Arbeit die Krankengeschichten der in den Jahren 1960 und 1966 stationär behandelten Diabetiker der II. Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg ausgewertet. Insgesamt wurden 715 Krankenblätter nach der Reihenfolge der Klinikaufnahme berücksichtigt.

Sämtliche zahlenmäßig erfaßbaren Werte wurden zunächst auf Auswertungsbögen übertragen. Für die Rubrik "Vorerkrankungen" wurde ein eigener Schlüssel geschaffen, ebenso für die Spalten "Insulinmedikation" und "orale Medikation". Es zeigte sich jedoch, daß bis auf wenige Ausnahmen beim Insulin ein Depotpräparat mit mittellanger Wirkungsdauer, meist "Hoechst klar" verwendet wurde. Bei den oralen Antidiabetika standen die Sulfonylharnstoffderivate, vor allem Tolbutamid, ganz im Vordergrund. Biguanide und weniger häufig Glycodiazin wurden im wesentlichen nur zusammen mit Insulin verabreicht. Ein zwischenzeitlicher Wechsel der Therapie bei mehrmaliger Aufnahme von oralen Antidiabetika auf Insulin oder von Sulfonylharnstoffderivaten auf Biguanide wurde berücksichtigt.

Zur Prüfung der Frage, welche Rolle die Intelligenz des Diabetikers zur Erhaltung einer guten Stoffwechsellage spielt, mußten die Berufe der betroffenen Personen als Kriterium herangezogen werden. Es wurde versucht, eine Einteilung nach der sozialen Stellung vorzunehmen, die zumindest annähernd einen Rückschluß auf die Schulbildung und damit auf die Intelligenz gestattete. Es wurde dabei

AUSWERTUNGSBOGEN

Name:

Geschlecht

1=männl.

2=weibl.

Aufnahmejahrgang

Aufnahmebuch-Nr.

wievielte Aufnahme

Alter des Pat. bei Aufn.

Beruf

Anamnesedauer (Jahre)

00=unter 1 Jahr

99=bei Aufnahme entd.

Erbliche Belastung

0=keine od. nicht ver-
wertbare Angabe

1=Zuckerkrank

2=keine "

3=Krit.2.^o

Ersteinstellung durch

1=Prakt. 2=Klinik

3=Internist

4=Diabetikerzentrale

eingeschränkte Merkfähigk.

1=ja 2=nein 3=debil

Diabetesentdeckung Zufall

Entdeckungsstadium

1=manifest

2=latent 3=Prädiabetes

Komahäufigkeit

Präkoma 9=9x und öfter

Schock

Vorerkrankungen

in welchem Alter

Insulinmedikation: Spezies

Dosis

Zeit- Mo
dauer Jahre

99=99 E u.darüber 01=1Mo u.darunter

Orale Medikation: Spezies

Dosis

Zeit- Mo
dauer Jahre

Entgleisungsursache

Aufnahmebefund: Multimorbid

Coma std

00=kein Koma

91=weniger 1 std.

Präkoma std.

Schock std.

Dekompensiert Tage

00=nicht dekompens.

99=99 Tage u. mehr

Aufnahmesymptomatol.

KH-Bilanz

Harnzucker g%

01=Spur bis 0,1

Entlassung: KH der Diät

Medikation: Insulin Spez.

Dosis

Oral Spezies

Dosis

KH-Bilanz

Harnzucker

0=keiner

01=Spur bis 0,1 9=9 und darüber

Blutzucker

Azeton 1=ja 2=nein

Urinmenge in ml

Blutzucker mg%

Gewicht in kg

Körpergröße in cm

RR syst./diast. in mm Hg

BKS 1./2.std.

Zeitdauer stat.Behandlung

Zeitdauer bis stab.Einstellg.

von der Annahme ausgegangen, daß zu einer guten Stoffwechselführung eine recht weitgehende Einsicht in das Wesen des Diabetes mellitus vorhanden sein muß, aus der ein möglichst genaues Einhalten des vom Arzt festgelegten Behandlungsplanes resultiert (14, 28). Aus diesem Grund wurde auch versucht, Hinweise auf eine verminderte geistige Leistungsfähigkeit - verursacht beispielsweise durch eine Cerebralsklerose- zu gewinnen. Diesen Fragen konnte später leider nicht weiter nachgegangen werden, da weit größere Fallzahlen nötig gewesen wären um eine statistisch gesicherte Abhängigkeit erkennen zu können.

Die Zeilen "Erbliche Belastung" und "Ersteinstellung" sowie die Fragen nach der Zufälligkeit der Entdeckung des Diabetes und dem Entdeckungsstadium konnten in der Auswertung nicht berücksichtigt werden, da die Angaben darüber zu lückenhaft waren. Die Einbeziehung der Vorerkrankungen in die Auswertung hätte die Zahl der möglichen Korrelationen so gesteigert, daß zum Erreichen statistisch signifikanter Ergebnisse weit größere Ausgangszahlen nötig gewesen wären.

Soweit die Entgleisungsursachen feststellbar waren, wurden sie nach folgendem Schlüssel angegeben:

1. keine oder ungenügende Angaben
2. Diät- und Medikationsfehler
3. erhebliche Änderungen des Kalorienbedarfs durch zu viel, bzw. zu wenig Muskelarbeit
4. starke seelische Insulte, Psychosen

5. Schwangerschaft
6. Infekte
7. sonstige Erkrankungen oder Traumen
8. Cortisonmedikation
9. sonstige definierte Ursachen

Es zeigte sich jedoch, daß eine sichere Zuordnung im nachhinein nur unter großen Vorbehalten möglich war. So waren beispielsweise Diät-, in geringerem Maße auch Medikationsfehler von seiten einer großen Zahl von Patienten anzunehmen. Die Angaben darüber reichten jedoch in den meisten Fällen nicht aus, um sie als Material für eine statistische Untersuchung zu verwenden. Ähnliches gilt für die Punkte 3. und 4. Die Angaben über andere mögliche Entgleisungsursachen waren zuverlässiger; doch war es nur in wenigen Fällen möglich, einen bestimmten Faktor als definitive Ursache anzugeben. Um hier statistisch sicher verwertbares Material zu bekommen, müßte ein großangelegter Feldversuch geplant werden.

Eine alleinige Abgrenzung bzw. Definition der Begriffe Präkoma, Koma, Schock durch die Blut- und Harnzuckerwerte war nicht möglich, so daß die Symptomatologie mit herangezogen werden mußte (18, 28, 56, 57, 58, 68, 76, 77, 87, 93, 120, 131, 157, 162, 174, 179, 183, 202, 205, 214). Als Präkoma wurden die vor dem völligen Bewußtseinsverlust liegenden Stadien der Bewußtseinstrübung bezeichnet (58, 88, 120, 183). Entscheidende Kriterien bei der Auswertung waren eine nachweisbare Beeinträchtigung des Bewußtseins bei gleichzeitiger Acetonausscheidung und Blutzuckerwerten über 250 mg %. Für die Zuord-

nung zur Gruppe der Komafälle war die Bewußtlosigkeit entscheidend (88, 120). Auch beim Schock schien die alleinige Festlegung eines kritischen Blutzuckerwertes wenig sinnvoll, da auch die Schnelligkeit des Blutzuckerabfalls entscheidend ist und evtl. schon bei noch normalen Blutzuckerwerten hypoglykämische Erscheinungen auftreten können. Es wurden deshalb alle Patienten, die eine eindeutige Symptomatik (57, 70, 88, 120) bei erniedrigten bzw. schnell abgefallenen Blutzuckerwerten aufwiesen, der Schock-Gruppe zugeordnet.

Die Angaben über die Nürnberger Bevölkerung wurden der II. Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg freundlicherweise vom Amt für Stadtforschung und Statistik der Stadt Nürnberg zur Verfügung gestellt. Danach hat die Gesamtbevölkerung in den Jahren zwischen 1960 und 1966 etwa linear zugenommen, wobei für die männliche Bevölkerung ein Zuwachs um 2,78 % (1960: 212 813 männliche Einw.; 1966: 218 742 männliche Einw.), für die weibliche Bevölkerung ein Zuwachs von 2,22 % (1960: 245 588 weibliche Einw.; 1966: 251 057 weibliche Einw.) feststellbar war. Absolute Zahlen über den Altersaufbau der Bevölkerung waren nur für die über 15-jährigen des Jahres 1964 zu erhalten. Wegen des nur geringen, etwa linearen Zuwachses der Gesamtbevölkerung und der nur geringen zu erwartenden Verschiebung im Altersaufbau wurden diese Daten deshalb den Vergleichen in dieser Arbeit zugrunde gelegt (Stichtag 31.12.1964):

über 80 Jahre	3 623 Männer	6 340 Frauen
70 - 79 Jahre	11 005 Männer	19 861 Frauen
60 - 69 Jahre	25 167 Männer	34 899 Frauen
50 - 59 Jahre	29 986 Männer	40 563 Frauen
40 - 49 Jahre	24 597 Männer	36 614 Frauen
30 - 39 Jahre	31 701 Männer	34 827 Frauen
20 - 29 Jahre	39 444 Männer	36 202 Frauen
15 - 19 Jahre	11 798 Männer	11 588 Frauen

Vor dem 40. Lebensjahr gelangten nur wenige Diabetiker zur Klinikaufnahme. Zum Vergleich der Geschlechterverhältnisse bei Diabetikern und Gesamtbevölkerung wurden deshalb nur die über 39-jährigen berücksichtigt. Für die Nürnberger Bevölkerung ergaben sich für 1964 folgende Zahlen: 40,3 % Männer und 59,7 % Frauen.

Die gewonnenen Daten wurden über Ablochschemata einer elektronischen Datenverarbeitungseinlage eingegeben. Das Programm wurde von der Firma Siemens zur Verfügung gestellt, die ein bereits bestehendes Programm den besonderen Fragestellungen dieser Arbeit anpaßte. Die statistische Behandlung der gewonnenen Daten erfolgte nach den tabellierten Werten für die Binomialverteilung, die sich bei der Größe der hier vorliegenden Stichprobenumfänge der Normalverteilung weitgehend nähert. Es wurde - wie bei medizinischen Untersuchungen meist üblich - eine zweiseitige Signifikanzwahrscheinlichkeit von $2\alpha = 0,05$ verwendet.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN.

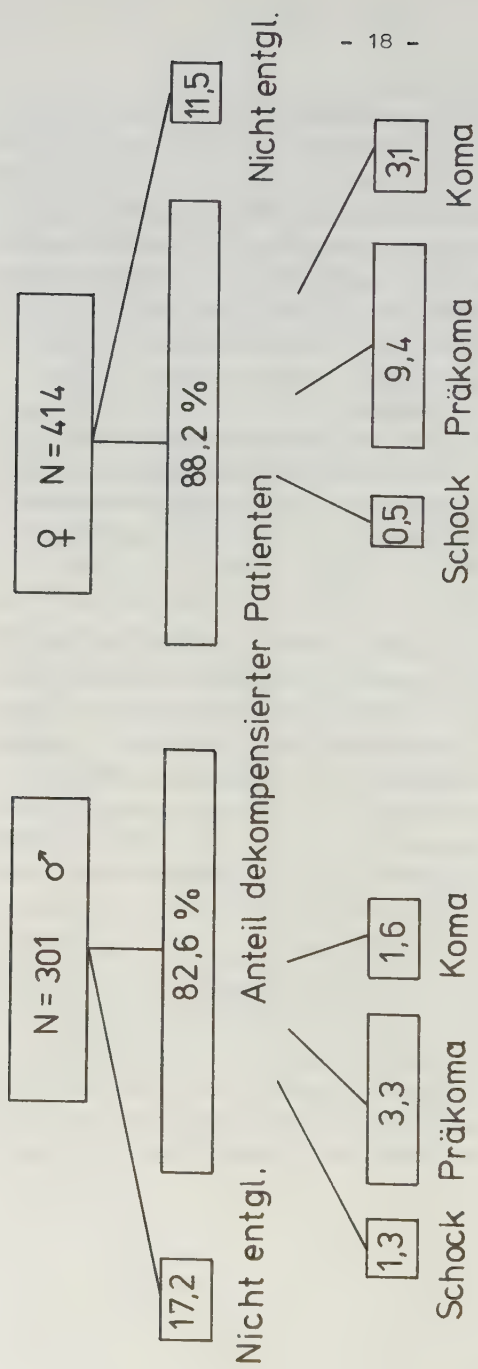
Erfaßte Patienten:

Die Auswertungen erstrecken sich nur auf klinisch behandelte Patienten. Es wurden die Aufnahmejahrgänge 1960 und 1966 ausgewählt. Insgesamt wurden die Krankengeschichten von 715 Personen in der Reihenfolge der Klinikaufnahme ausgewertet. Dabei wurden 414 Frauen und 301 Männer erfaßt. Diese unterschiedliche Häufung beruht auf dem stärkeren Anteil der Frauen an der Wohnbevölkerung. Beide Gruppen wurden bei der weiteren Beurteilung des Anteils entgleister und nicht entgleister diabetischer Patienten jeweils mit 100 % gleichgesetzt.

Entgleisungshäufigkeit bei beiden Geschlechtern (Abb.1):

Der Anteil entgleister Patienten betrug bei den Männern 82,8 %, bei den Frauen 88,5 %. Nur 17,2 % der Männer und 11,5 % der Frauen waren bei Klinikaufnahme nicht entgleist. Trotz des relativ großen Patientengutes liegen diese differentiellen Prozentangaben noch nicht außerhalb des Bereiches möglicher Zufallsschwankungen ($2\alpha = 0,05$). Auf eine unterschiedliche Entgleisungshäufigkeit bei Männern und Frauen kann deshalb nicht geschlossen werden.

Die Gruppe der Patienten mit entgleistem Stoffwechsel wurde nochmals unterteilt in dekomensierte und grobdekomensierte, wobei letztere in Schock-, Präkoma- und Komafälle gegliedert wurde. Bei den Schock- und Komafällen ergaben sich trotz differentieller Prozentsätze noch keine statistisch sicher faßbaren Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Man kann



Prozentuale Entgleisungshäufigkeit bei Diabetes mellitus

Abb. 1

nur die Tendenz vermuten, daß Männer eine größere Schockneigung, Frauen dagegen eine größere Komaneigung haben. Für das Präkoma ließ sich ein statistisch signifikantes Überwiegen der Frauen gegenüber den Männern sichern.

Die Altersverteilung der stationär behandelten Diabetiker:

Die Altersverteilung der stationär aufgenommenen Diabetespatienten ist in Abbildung 2 dargestellt. Diabetiker, die im Untersuchungszeitraum mehrmals zur stationären Aufnahme gelangten, wurden nur einmal berücksichtigt, und zwar jeweils die erste stationäre Aufnahme. Bis zum 40. Lebensjahr gelangt nur ein sehr geringer Prozentsatz zur Klinikaufnahme. Danach steigt die Zahl der stationär behandelten Diabetiker steil an, um nach dem 70. Lebensjahr wieder rasch abzufallen. Dabei wird das Maximum an Neuaufnahmen bei den Männern rascher erreicht als bei den Frauen. Die generelle Tendenz der raschen Zunahme nach dem 40. Lebensjahr und des raschen Abnehmens nach dem 70. Lebensjahr ist jedoch bei beiden Geschlechtern gleich. Aus der Gegenüberstellung mit der Altersverteilung der Wohnbevölkerung wird ersichtlich, daß diese Häufung in dem genannten Lebensabschnitt echt ist und nicht parallel zum Altersaufbau der Wohnbevölkerung läuft.

Vergleich des Durchschnittstodesalters der stationär aufgenommenen verstorbenen Diabetiker mit der Lebenserwartung der Nürnberger Wohnbevölkerung:

Es wurde das Durchschnittstodesalter aller stationär aufgenommenen und in der Klinik verstorbenen

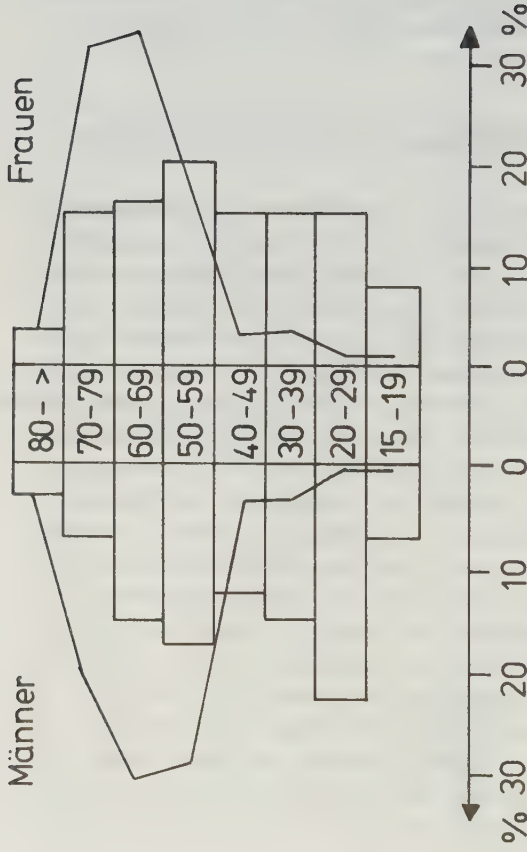


Abb.2

Aufnahmealter von Diabetikern im Vergleich zur

Nürnberger Wohnbevölkerung

Diabetiker berechnet, und zwar getrennt nach Männern und Frauen. Für diabeteskranke Männer ergab sich dabei ein Durchschnittstodesalter von 69,5 Jahren, bei den diabeteskranken Frauen ein solches von 71,5 Jahren. Für die in der Klinik verstorbenen Diabetiker gilt somit, daß ihre Lebenserwartung nicht von der Lebenserwartung der Durchschnittsbevölkerung abweicht. Diese günstige Prognose gilt allerdings nur bei ausreichend stoffwechselkompensierten Patienten. Untersucht man das Todesalter von Patienten mit groben Stoffwechselentgleisungen, insbesondere Koma, so findet man eine bis zu 15 Jahren verkürzte Lebenserwartung. Sie weicht somit sehr erheblich von der Lebenserwartung ausreichend stoffwechselkompensierter Patienten ab.

Zuwachsraten diabetischer Neuerkrankungen in Relation zum Lebensalter (Abbildung 3):

Berechnet man die Zuwachsraten diabetischer Neuerkrankungen in den einzelnen Lebensdezennien bezogen auf einen jeweils konstanten Prozentsatz lebender Personen, so findet man die in Abbildung 3 - getrennt nach Männern und Frauen - dargestellten Kurven. Diese Kurven gelten nur für stationär aufgenommene diabetische Neuerkrankungen, bei denen bisher noch keine Stoffwechseleinstellung vorgenommen worden war. Diese diabetischen Neuerkrankungen sind nicht in allen Lebensdezennien gleichmäßig häufig. Stellt man die Zuwachsraten diabetischer Neuerkrankungen pro Dezennium in einer Kurve dar, so findet man bei beiden Geschlechtern einen charakteristischen Kurvenverlauf mit zwei

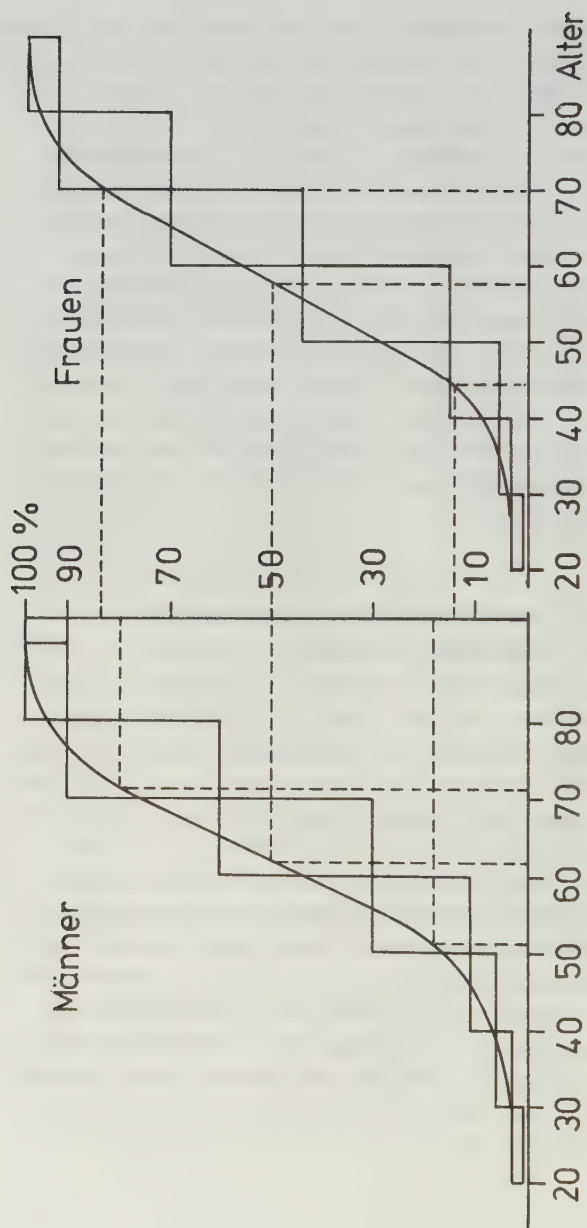


Abb.3 Zuwachsrate diabetischer Neuerkrankungen pro Dezennium

Wendepunkten. Zwischen den beiden Wendepunkten findet man die Lebensalter mit der höchsten Zuwachsrates an Neuerkrankungen. Bei den Männern wurde der stärkste Zuwachs zwischen dem 52.-71. Lebensjahr, bei den Frauen zwischen dem 45.-70. Lebensjahr gefunden. Die 50%-Quote der Zuwachsrates diabetischer Neuerkrankungen fand sich beim männlichen Geschlecht im 61., beim weiblichen bereits im 58. Lebensjahr. Man kann daraus folgern, daß Frauen also im Durchschnitt 3 Jahre früher erkranken als Männer. Die oberen Wendepunkte besagen, daß bei den Männern vom 71. Lebensjahr an, bei den Frauen vom 70. Lebensjahr an die Neuerkrankungszahlen rückläufig sind. Um die Frage zu prüfen, ob hier im Gegensatz zu vielen anderen Alterserkrankungen eine echte Abnahme der diabetischen Neuerkrankungen im höheren Alter vorliegt, wurden die Zuwachsrates jeweils auf einen konstanten Prozentsatz der in den einzelnen Dezennien lebenden Bevölkerung bezogen. Dabei fand sich, daß die Abnahme der Neuerkrankungen an Diabetes nicht durch die Absterbequote der Wohnbevölkerung verursacht wird.

Die Häufigkeit der Stoffwechselentgleisung bei Männern und Frauen in den verschiedenen Lebensdezennien (Tabelle 1):

Bei der Untersuchung der Relation zwischen stoffwechselkompensierten und stoffwechseldekompensierten Patienten zeigt sich mit zunehmendem Lebensalter eine zunehmende Verschiebung zu Gunsten der Nichtdekompensation bei den stationär aufgenommenen Diabetikern. Gegenüber den Männern stieg bei den Frauen jenseits des 70. Lebensjahres die Dekompensationsneigung erneut leicht an, wobei vor allem eine Neigung zu Präkoma und Koma auffiel. Eine Aussage

darüber, wie es sich in den verschiedenen Lebens-
dezennien mit der Neigung zum hypoglykämischen
Schock verhält, ist wegen der geringen Fallzahlen
nicht möglich. (Tabelle 2)

	<u>Männer</u>					<u>Frauen</u>						
Jahre	E	NE	S	P	K	E	NE	S	P	K		
10-19		2	1			1	1	1	0	0		
20-29	2	2	2	0	0	4	1	0	0	1		
30-39	9	3	0	1	1	15	1	0	2	0		
40-49	16	1	0	1	1	20	3	0	1	1		
50-59	67	9	1	1	1	75	8	0	4	2		
60-69	84	17	0	3	2	96	23	1	17	5		
70-79	45	14	0	4	0	86	10	0	13	3		
80 u.m.	7	4	0	0	0	14	2	0	2	1		
gesamt	230	52	4	10	5	301	311	49	2	39	14	414

Tabelle 1 : Entgleisungshäufigkeit in verschiedenem
Lebensalter bei Männern und Frauen

	<u>Schock</u>	<u>Präkoma</u>	<u>Koma</u>
10-19	0,3 (0,0-1,03)	0 (0,0-0,5)	0 (0,0-0,5)
20-29	0,3 (0,0-1,03)	0 (0,0-0,5)	0,1 (0,0-0,8)
30-39	0 (0,0-0,5)	0,4 (0,0-1,25)	0,1 (0,0-0,8)
40-49	0 (0,0-0,5)	0,3 (0,0-1,0)	0,3 (0,0-1,0)
50-59	0,1 (0,0-0,8)	0,7 (0,2-1,6)	0,4 (0,0-1,25)
60-69	0,1 (0,0-0,8)	2,8 (1,7-4,3)	1,0 (0,4-2,0)
70-79	0 (0,0-0,5)	2,4 (1,4-3,8)	0,4 (0,0-1,25)
80 u.m.	0 (0,0-0,5)	0,3 (0,0-1,0)	0,1 (0,0-1,8)

Tabelle 2 : Altersverteilung der groben Stoffwechsel-
dekompensationen insgesamt
(Angaben in % der Gesamtzahl, in Klammer
Vertrauensgrenze 95 %)

Abhängigkeit der Dekompensationsneigung von der
Medikation (Tabelle 3):

In der Tabelle 3 wurden gesondert nach Männern und Frauen die stoffwechselentgleisten Patienten nach der vorausgegangenen Therapie und nach den Lebensdezennien aufgeschlüsselt. Dabei wurde das Alter von 10-39 Jahren wegen geringer Fallzahlen zusammengefaßt. Von besonderem Interesse war, ob sich Unterschiede zwischen mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin behandelten Patienten ergaben. Bei den Männern ist die mit Insulin vorbehandelte, stoffwechseldekompensierte Gruppe mit 73 Fällen und die mit Sulfonylharnstoffen vorbehandelte, stoffwechseldekompensierte Gruppe mit 68 Fällen annähernd gleich groß. Beim weiblichen Geschlecht sind die entsprechenden Gruppenstärken mit 105 bzw. 129 Patienten differenter. Die prozentuale Entgleisungshäufigkeit in den einzelnen Dezennien steigt nur bei den über 80-jährigen, mit Insulin behandelten Patientinnen an. Berücksichtigt man aber die mögliche Abweichung innerhalb der Vertrauensgrenzen, so ergibt sich, daß keine generellen Unterschiede zwischen mit Insulin und Sulfonylharnstoffen behandelten Patienten zu sichern sind.

In jedem Dezennium finden wir bei den 40-70-jährigen Patienten durchschnittliche Prozentsätze von 26%. Die in den einzelnen Dezennien trotzdem vorkommenden Differenzen überschreiten in keinem Fall die 95%ige Vertrauensgrenze. Oberhalb und unterhalb dieser Altersgrenze liegende Angaben sind wegen geringerer Fallzahlen einer zu starken Steuerung unterworfen. Auch bei den groben Stoffwechselentgleisungen, nämlich beim Präkoma und Koma, finden sich keine Unterschiede zwischen mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin behandelten Patienten.

Männer Jahre	Insulin				S.H.				Ohne Medikament				gesamt
	E	S	P	K	E	S	P	K	E	S	P	K	
10-39	5	3	1	1	3				3				16
40-49	4			1	5		1		7				18
50-59	20	1	1	1	16				31				70
60-69	25		1		22				37		2	2	89
70-79	8		1		14		3		23				49
80u.mehr	0				4				3				7

Frauen Jahre	Insulin				S.H.				Ohne Medikament				gesamt
	E	S	P	K	E	S	P	K	E	S	P	K	
10-39	12	1	1	1	1				8	1			25
40-49	4			1	4				12	1			22
50-59	17		2	1	25				34		2	1	82
60-69	24	1	5	2	42		5	3	29		7		118
70-79	21		4	1	36		4	2	29		5		102
80u.mehr	7				5		1	1	2		1		17

Tabelle 3: Entgleisungshäufigkeit unter verschiedener Medikation bei 249 Männern und 366 Frauen
(Gesamtzahl der Entgleisungen)

Umstellung der Therapie zwischen Klinikaufnahme
und Entlassung in Relation zur Gesamtzahl der
aufgenommenen Diabetiker (Tabelle 4):

Die generelle Häufigkeit der Stoffwechselentgleisung machte bei 86 % aller stationär aufgenommenen Diabetiker eine Revision der bei der Klinikeinweisung bestehenden Medikation notwendig. Die Tabelle 4 dokumentiert, welche Änderungen der bisherigen Stoffwechseleinstellung zu einer neuen stabilen Einstellung nötig waren. Bei der Gruppe der frisch entdeckten Diabetiker, bei denen noch keine medikamentöse Therapie vorausgegangen war, erfolgte die Einstellung in 53,1 % der Fälle, d.h. bei etwas mehr als der Hälfte, auf Insulin, nachdem ein oraler Therapieversuch gescheitert war. 26,3 %, weniger als ein Drittel, kam mit Sulfonylharnstoffderivaten aus. Bei 5,5 % der Fälle wurde eine Kombination von Insulin und Biguaniden benötigt. Bei einer weiteren sehr kleinen Gruppe (2,6 %) genügten Biguanide.

Bei den 30 % der auf Sulfonylharnstoff eingestellten Patienten ergaben sich folgende notwendige Änderungen:

Nur bei 22 % der oral eingestellten Patienten blieb die Sulfonylharnstoffbehandlung beibehalten. 61 %, mehr als die Hälfte, mußten von Sulfonylharnstoffen auf Insulin umgestellt werden. In weiteren 12,7 % war eine Kombination von Insulin mit Biguaniden nötig. In verschwindend geringen Prozentsätzen gelang eine Rückumstellung nur auf diätetische Maßnahmen.

	Ohne Therapie	Biguanide	Sulfonyl- harnstoffe
Bei Aufn.	38 (34-42)	0,3 (0,0-1,2)	30 (26-33)
Nur Diät	7,1 (5,2-8,5)	0 (0,0-0,5)	0,8 (0,2-1,9)
BG	1,0 (0,3-2,1)	0,3 (0,0-1,2)	0,1 (0,0-0,9)
SH	10,0 (7,7-12,6)	0 (0,0-0,5)	6,6 (4,8-8,9)
Ins.	18,1 (15-21)	0,1 (0,0-0,9)	18,5 (15-21)
Ins.+ BG	2,1 (1,1-3,6)	0 (0,0-0,5)	3,8 (2,4-5,7)
Bei Entl.	8,3 (6,2-10,8)	1,5 (0,6-2,8)	18,3 (15-21)

	Insulin	Insulin+ Biguanide
Bei Aufn.	28 (24-32)	1,6 (0,8-3,0)
Nur Diät	0,3 (0,0-1,2)	0 (0,0-0,5)
BG	0 (0,0-0,5)	0 (0,0-0,5)
SH	1,6 (0,8-3,0)	0 (0,0-0,5)
Ins.	24 (20-28)	1,1 (0,4-2,4)
Ins.+ BG	2,8 (1,6-4,5)	0,3 (0,3-1,2)
Bei Entl.	61,6 (57-65)	9,8 (7,6-12,1)

Tabelle 4: Umstellung der Therapie zwischen Klinikaufnahme und Entlassung in % der Gesamtzahl

Auffälligerweise konnten ähnlich starke Verschiebungen auch bei insulinbehandelten Patienten beobachtet werden. Verständlicherweise blieb der größte Teil der unter Insulin Stoffwechselentgleisten (85,7 %) wiederum auf Insulin eingestellt. Nur bei insgesamt 5,7 % der mit Insulin vorbehandelten Patienten war eine Rückeinstellung auf Sulfonylharnstoffe möglich. Bei 10 % der Patienten benötigte man bei ursprünglich nur auf Insulin Eingestellten eine Kombination mit Biguaniden.

Bei der Prüfung der Frage, um welche Anzahl von Einheiten die Insulindosis zwischen Aufnahme und Entlassung differierte, ergab sich erstaunlicherweise, daß die Insulindosis bei den Männern nur durchschnittlich um 4 Einheiten erhöht werden mußte, während bei den Frauen eine durchschnittliche Dosiserhöhung um 16 Einheiten notwendig war. Bei den Männern konnte sogar eine Reihe von Patienten beobachtet werden, bei denen die Einweisungsmedikation erniedrigt werden konnte.

Die nur mit Biguaniden vorbehandelte Gruppe betrug 0,3 % aller Patienten. Die Fallzahlen sind hier so klein, daß eine gesicherte Aussage nicht möglich ist.

Zeitdauer der einzelnen Therapieformen :

Die Zeiträume, nach denen von einer Einstellung auf eine andere übergegangen werden muß, also von einer Dosierungshöhe bzw. von einer Medikationsart auf eine andere, ließen sich in den meisten Fällen anamnestisch nicht ausreichend sichern. Nur bei den Sulfonylharnstoffpräparaten zeigte sich bei Patienten mit

einem Erkrankungsalter zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr eine zeitliche Anwendbarkeit dieser Medikation von 3 Jahren $\pm$ 2 Jahren, bei Patienten mit einem Erkrankungsalter nach dem 60. Lebensjahr eine Wirksamkeit von durchschnittlich 7 Jahren $\pm$ 6 Jahren. Bei mit Insulin behandelten Patienten waren die Zeitintervalle, nach denen eine Änderung der Insulindosierung notwendig wurde, unterschiedlich. Es fanden sich Therapiezeiträume mit Insulin bis zu 36 Jahren, es war aber selbst in Anbetracht der großen Zahlen bei der jetzigen Auswertung nicht zu entscheiden, inwieweit die Insulinmengen während dieses Therapiezeitraumes angestiegen sind. Auch eine Abhängigkeit der Insulindosierungshöhe vom Lebensalter und von der Anamnesedauer ließ sich bei den hier untersuchten Patienten nicht erkennen.

Relation von Insulindosierung und Körpergewicht:

Es wurde weiterhin untersucht, ob eine Abhängigkeit der Insulindosierung vom Körpergewicht besteht. Dabei zeigte es sich, daß die Insulindosen völlig unabhängig vom Körpergewicht streuen.

Vergleich der Entgleisungshäufigkeit zwischen 1960 und 1966:

Bei einer Auswertung zweier um 6 Jahre auseinanderliegender Krankheitsjahrgänge interessiert, ob die Entgleisungshäufigkeit zwischen 1960 und 1966 sich in irgendeiner Weise geändert, also zu- oder abgenommen hat. Die Auswertung ergab, daß weder beim männlichen noch beim weiblichen Geschlecht eine statistisch zu sichernde Zu- oder Abnahme von diabetischen Stoffwechselentgleisungen zu finden war. Auch die Schock-, Präkoma- und Komafälle haben sich in ihrer Häufigkeit nicht geändert. Die vorhandenen Schwankungen sind keineswegs signifikant.

D I S K U S S I O N

Die Erfahrung, daß Frauen häufiger an einem Diabetes mellitus leiden als Männer, bestätigte sich an dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Krankengut nicht. Beide Geschlechter waren etwa gleich häufig erkrankt. Die unterschiedliche Häufung der absoluten Fallzahlen erklärt sich aus der Bevölkerungsstruktur. Während in der Literatur bisher meistens von einem leichten bis erheblichen Überwiegen der Frauen zumindest in den Altersklassen über 60 Jahre berichtet wurde (28, 56, 57, 70, 83, 107, 120, 128, 131, 141, 142, 143, 145, 153, 156, 191, 199, 205), sind bei neueren Diabetes-Suchaktionen Relationen gefunden worden, die auf eine größere Diabetes-Morbidität der männlichen Bevölkerung hindeuten (104, 202). Diese Ergebnisse sind jedoch wegen der unterschiedlichen Selektion nur mit Vorsicht mit den Daten der vorliegenden Arbeit zu vergleichen.

Ein Vergleich ist am ehesten mit der Untersuchung von KÖRP (83) möglich, der bei stationär aufgenommenen Diabetikern eine Relation von 57,3 % Männern zu 42,7 % Frauen fand, wobei jedoch berücksichtigt werden muß, daß es sich hier um eine Statistik handelt, die bis in das Jahr 1930 zurückreicht, und ein Vergleich mit der Zusammensetzung der Normalbevölkerung nicht vorgenommen wurde. Dieselben Schwierigkeiten ergeben sich beim Vergleich der Entgleisungshäufigkeit bei

beiden Geschlechtern, wobei noch die unterschiedliche Definition des Zustandes "dekompensiert" hinzukommt (18, 68, 76, 77, 120, 131, 157, 162, 174, 179, 202, 205, 214).

Die Zustände der groben Stoffwechseldekompensation - Präkoma, Koma und Schock - werden dagegen weitgehend einheitlich definiert (58, 120, 131, 183). Bei den untersuchten Diabetikern fand sich in Übereinstimmung mit den meisten Autoren (58, 70, 88, 131) ein Überwiegen der Frauen beim Koma, was sich jedoch nur bei den Präkomafällen statistisch sichern ließ, während die Komafälle trotz differenter Prozentsätze noch keinen signifikanten Unterschied zeigten. Auch bei den Schockpatienten ließ sich ein vermutetes Überwiegen des männlichen Geschlechts statistisch nicht sichern (99).

Die Altersverteilung der untersuchten Diabetespopulation stimmt mit den Angaben in der Literatur überein (28, 56, 57, 81, 104, 107, 121, 127, 128, 141, 142, 145, 150, 153, 156, 191, 202, 205). Bei beiden Geschlechtern steigt die Morbiditätskurve für die verschiedenen Altersklassen in dem Dezennium zwischen 40. und 49. Lebensjahr steil an, erreicht ihren Gipfel zwischen 60. und 69. Lebensjahr und fällt im 7. Dezennium wieder steil ab. Die Häufung in den genannten Lebensabschnitten ist echt und wird nicht durch den Altersaufbau der Wohnbevölkerung verursacht.

Das Manifestationsalter der stationär aufgenommenen Diabetespatienten zeigte bei der vorliegenden Untersuchung eine Häufigkeitsverteilung, die mit den Angaben in der Literatur (58, 81, 104, 120, 127, 128, 141, 142, 143, 154, 156, 170, 191, 199, 202, 205) weitgehend übereinstimmt. Der charakteristische Kurvenverlauf mit plötzlichem Anstieg im 4. Lebensdezennium, Erreichen eines Gipfels im 6. oder 7. Lebensdezennium und rasches Absinken der Kurve nach dem 70. Lebensjahr, erklärt sich daher, daß für den Typ des jugendlichen Diabetes die Zuwachsrates sowohl für Männer als auch für Frauen in allen Lebensdezennien fast gleich ist, während die Manifestationshäufigkeit für den meist mit Fettsucht einhergehenden Altersdiabetes im 40. Lebensjahr sprunghaft ansteigt, um nach Erreichen eines Gipfels im 6. oder 7. Lebensdezennium wieder steil abzufallen. Der Kurvenverlauf zwischen dem 40. und 80. Lebensjahr wird also praktisch allein durch die Manifestationshäufigkeit des Altersdiabetes bedingt (199).

Bei den hier untersuchten Diabetikern manifestierte sich die Erkrankung bei Frauen im Durchschnitt um 3 Jahre früher als bei den Männern.

Dieses Ergebnis stimmt mit den Angaben der meisten Autoren überein. Das durchschnittliche Manifestationsalter von 58 Jahren für das weibliche und von 61 Jahren für das männliche Geschlecht

liegt ebenfalls im Bereich der von anderen Autoren angegebenen Daten (128, 154). Vom 71. Lebensjahr bei Männern und vom 70. Lebensjahr bei Frauen an sind die Neuerkrankungszahlen rückläufig. Diese Abnahme der Erkrankungshäufigkeit wird nicht durch die Absterbequote der Wohnbevölkerung verursacht, was sich dadurch sichern ließ, daß die Neuerkrankungszahlen auf einen jeweils konstanten Prozentsatz der in allen Dezennien lebenden Personen bezogen wurde. Im Gegensatz zu anderen Alterserkrankungen findet sich also eine echte Abnahme der Erkrankungszahlen im höheren Alter. Daraus läßt sich folgern, daß die Manifestation eines Diabetes mellitus ihre Ursache nicht in altersbedingten Abnutzungserscheinungen eines nur zeitlich begrenzt funktionsfähigen Inselapparates oder in arteriosklerotischen Veränderungen des Pankreas hat (12, 16, 22, 25, 28, 37, 74, 89, 114, 125, 129, 188, 204, 215). Es wäre sonst eine Kurve mit fehlendem oberem Wendepunkt zu erwarten, also mit einem stetigen Anstieg der Erkrankungshäufigkeit bei zunehmendem Alter.

Mit einem Durchschnittstodesalter von 69,5 Jahren für diabeteskranke Männer und 71,5 Jahren für diabeteskranke Frauen liegt die durchschnittliche Lebenserwartung der untersuchten Patientengruppe nicht unter der der Normalbevölkerung. Grobe Stoffwechselentgleisungen vermindern allerdings die Lebenserwartung erheblich. Über ähnliche Erfahrungen berichtet JOSLIN (70).

Wenn auch heute noch bezweifelt wird, ob sich Gefäßschäden beim Diabetiker vollständig verhindern lassen, wird doch allgemein anerkannt, daß sich die Spätkomplikationen, die heute das Leben des Diabetikers bedrohen, durch eine optimale Therapie weitgehend hinauszögern lassen (13, 28, 57, 61, 70, 107, 131, 135, 139, 214). Die Forderungen hinsichtlich einer disziplinierten Lebensweise einschließlich körperlicher Betätigung, Gewichtsreduktion (6, 7, 13, 20, 38, 40, 55, 71, 72, 80, 90, 100, 107, 134, 140, 189, 193, 197, 212) bis hin zu einer Stoffwechselführung, die so exakt wie möglich ist (107), bestehen zu Recht.

Wenn die Entleerungshäufigkeit der auf orale Antidiabetika und der auf Insulin eingestellten Patienten in allen Altersklassen mit jeweils 26 % etwa gleich hoch ist, darf daraus nicht der Schluß gezogen werden, daß beide Therapieformen generell gleichwertig wären. Es drängt sich vielmehr die Vermutung auf, daß sehr viele Faktoren am Zustandekommen der Verschlechterung der Stoffwechsellage beteiligt sind. Auf die Schwierigkeit, diese Faktoren - besonders die auf subjektiven Angaben der Patienten beruhenden - im einzelnen Fall in ihrer Wertigkeit abzuschätzen, wurde weiter oben hingewiesen.

38 % aller untersuchten Patienten waren vor der Aufnahme noch nicht mit Antidiabetika behandelt worden. Dieser hohe Prozentsatz kommt dadurch zustande, daß in dieser Gruppe nicht nur außerhalb der Klinik diagnostizierte frische Diabetesfälle enthalten sind, sondern auch Patienten mit interkurrenten anderen Erkrankungen, deren bislang nur mit Diät eingestellter Stoffwechsel dadurch entgleist war oder deren diabetische Stoffwechsellage

überhaupt erst manifest wurde. Der Anteil dieser einzelnen Untergruppen ließ sich nicht mit hinreichender Genauigkeit feststellen. Aus der Tatsache, daß sich 18,7 % der Patienten in dieser Gruppe bei der Entlassung allein mit Diät im Stoffwechselgleichgewicht befanden, läßt sich bei Zugrundelegung einer durchschnittlich mit 30 % in der Literatur angegebenen Einstellbarkeit frischer Diabetesfälle mit Diät vermuten, daß bei etwa 20 % die interkurrente Erkrankung die Stoffwechsellaage für dauernd so verschlechterte, daß eine Medikation von Antidiabetika notwendig wurde. Das zeigt auch der unerwartet hohe Anteil (53,1 %) von Diabetikern, die sich nur mit Insulin einstellen ließen. Da bei diesen Patienten ein Therapieversuch mit oralen Antidiabetika vorausgegangen war, kann man sie als Primärversager bezeichnen.

Bei den 30 % auf Sulfonylharnstoff eingestellten Patienten ließ sich erwartungsgemäß nur bei einem kleinen Teil (2,7 %) eine Rückumstellung auf Diät allein vornehmen. Es handelt sich hier um Fälle, bei denen entweder die Indikation zur oralen Therapie falsch gestellt war oder bei denen sich unter der strengen Disziplin einer Krankenhausbehandlung die Stoffwechsellaage so besserte, daß Diät allein genügte. Nur bei 22 % blieb die Sulfonylharnstoff-Therapie beibehalten. (Biguanide bleiben mit 0,3 % wegen der geringen Zahlen unberücksichtigt.) Insgesamt 73,7 % mußten auf Insulin umgestellt werden. Dieser Prozentsatz an Spätversagern ist im Vergleich mit Angaben anderer Autoren (11, 21, 28, 62, 120, 124, 136, 156, 158, 160, 162, 174, 182, 190) sehr hoch.

Die Gründe dafür sind in der besonderen Zusammensetzung des Krankengutes zu suchen. Es gilt hier sinngemäß das bei den noch nicht medikamentös vorbehandelten Diabetikern Gesagte. Die mit Sulfonylharnstoffen gut einstellbaren Patienten kommen meist nur bei Komplikationen durch interkurrente Erkrankungen zur stationären Aufnahme. Es handelt sich also bei den untersuchten Diabetikern um eine negative Auslese insofern, als die Patienten, deren Stoffwechsel dauerhaft gut mit Sulfonylharnstoffen einstellbar ist, nur gelegentlich erfaßt werden. Die Stoffwechselsituation der untersuchten Patientengruppe ist von vornherein für eine orale Therapie ungünstiger. Das zeigt sich auch bei der Gegenüberstellung der Relationen der Therapieformen bei der Entlassung: Nur 18,3 % aller Patienten waren mit Sulfonylharnstoffderivaten befriedigend eingestellt, während 61,6 % Insulin und 9,8 % Insulin und Biguanide benötigten. Außerdem sind in dem Untersuchungsgut noch Fälle enthalten - das gilt vor allem für den Aufnahmejahrgang 1960 -, bei denen noch kein Versuch mit einer Sulfonylharnstoff-Therapie gemacht worden war, obwohl dafür eine Indikation bestanden hätte.

Auffällig ist, daß eine Erhöhung der Insulindosis im Durchschnitt bei Männern nur um 4 Einheiten, bei Frauen dagegen um 16 Einheiten vorgenommen werden mußte. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit der Angabe von HALLER und STRAUZENBERG (60), die ebenfalls bei allen insulinbedürftigen Diabetikern nach 5 Jahren eine statistisch signifikante Zunahme

des Insulinbedarfs um 4 Einheiten bei Männern, dagegen um 8 Einheiten bei Frauen festgestellt haben.

Obgleich das untersuchte Diabetikerkollektiv hinsichtlich der Stoffwechselsituation eine negative Auslese darstellte, liegt die anamnestisch gesicherte Wirkungsdauer der Sulfonylharnstofftherapie mit 3 ± 2 Jahren bei den 40 - 60-jährigen und 7 ± 6 Jahren bei den über 60-jährigen innerhalb der in der Literatur mitgeteilten Zeiträume (60, 92, 162).

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Manifestationshäufigkeit eines Diabetes mellitus ist zwischen dem 5. und 7. Lebensdezennium besonders groß. Frauen erkranken durchschnittlich um 3 Jahre früher als Männer. Die Neuerkrankungszahlen nehmen für Männer nach dem 71., für Frauen nach dem 70. Lebensjahr ab. Diese Abnahme wird nicht durch die Absterbequote in der Wohnbevölkerung verursacht. Die Lebenserwartung von Diabetikern ist bei guter Einstellung mit einem Durchschnittstodesalter von 69,5 Jahren für Männer und 71,5 Jahren für Frauen nicht geringer als die der Gesamtbevölkerung. Auf die Wichtigkeit einer exakten Stoffwechselführung wird hingewiesen. Bei den vor der Klinikaufnahme noch nicht medikamentös behandelten Diabetikern fand sich eine Quote von 53,1 % Primärversagern der Sulfonylharnstoff-Therapie. Nur 26,3 % waren mit oralen Antidiabetika, 18,7 % mit Diät allein gut eingestellt. In der Gruppe, die vor der stationären Aufnahme mit Sulfonylharnstoffen behandelt worden war, mußten 61 % auf Insulin und weitere 12,7 % auf Insulin und Biguanide umgestellt werden. Die hohe Versagerquote der oralen Therapie erklärt sich aus der hinsichtlich der Stoffwechselsituation negativen Auslese des Patientenkollektivs. Die durchschnittliche Zeitdauer der Wirksamkeit von Sulfonylharnstoffen lag dagegen mit 3 ± 2 Jahren bei den 40 - 60-jährigen und mit 7 ± 6 Jahren bei den über 60-jährigen im Rahmen der an unselektierten Diabetikerkollektiven gewonnenen Beobachtungen. Bei auf

Insulin eingestellten Patienten mußte die Dosis um durchschnittlich 4 Einheiten bei den Männern, dagegen um 16 Einheiten bei den Frauen angehoben werden. Eine Abhängigkeit der Insulindosen von Lebensalter, Anamnesedauer und Körpergewicht ließ sich nicht sichern. Beim Vergleich der beiden Jahrgänge 1960 und 1966 war eine Änderung in der Häufigkeit der Stoffwechselentgleisungen nicht nachweisbar.

Literaturverzeichnis:

- 1) Achelis, J.D. und K. Hardebeck Über eine neue blutzuckersenkende Substanz.
Dtsch.med.Wschr. 80, 1452 (1955)
- 2) Alexander, K. Die diabetischen Angiopathien.
Münch.med.Wschr. 112, 690 (1970)
- 3) Aumüller, W., A. Bänder, R. Heerdt, K. Muth, W. Pfaff, F. H. Schmidt, H. Weber und R. Weyer Ein neues hochwirksames orales Antidiabeticum. Arzneim.Forsch. (Drug.Res.) 16, 1640 (1966)
- 4) Bänder, A. Zum Wirkungsmechanismus blutzuckersenkender Sulfonylharnstoffe D 860 und BZ 55.
Dtsch.med.Wschr. 84, 996 (1959)
- 5) Bänder, A. und J. Scholz Spezielle pharmakologische Untersuchungen mit D 860.
Dtsch.med.Wschr. 81, 889 (1956)
- 6) Bansl, H.W. Fettstoffwechsel und Übergewicht. DÄ 65, 2543 (1968)
- 7) Bansl, H.W. Zur Pathophysiologie, Pathogenese und Klinik der Adipositas.
G.Thieme, Stuttgart 1955
- 8) Beckmann, R. Zum Wirkungsmechanismus der Biguanide.
Dtsch.med.Wschr. 90, 1589 (1965)
- 9) Berger, W. und F. Belser Zur Früherkennung des Diabetes mellitus.
Helv.med.Acta 31, 531 (1964)
- 10) Berger, W., G.R. Constam und W. Siegenthaler Die Behandlungsmöglichkeiten des Diabetes mellitus mit Biguaniden.
Schweiz.med.Wschr. 96, 1335 (1966)
- 11) Beringer, A., G. Geyer, H. Mösslacher, K. H. Tragl und W. Waldhäusl Zur Ursache und Behandlung des Altersdiabetes.
Wien.klin.Wschr. 80, 219 (1968)
- 12) Berson, S.A. and R.S. Yalow In: The Hormones, Vol. IV (G. Pincus, K. V. Thiman, E. B. Astwood Edts.) Academic Press, New York / London 1964
- 13) Bertram, F. und H. Otto Die Zuckerkrankheit. 5. Aufl. G.Thieme, Stuttgart 1963

- 14) Birkhäuser, M. und C. Dubach Über die Zuverlässigkeit von Diabetikern bei der Insulintherapie. Praxis 27, 986 (1970)
- 15) Bloom, M.E., D.H.Mintz and J.B. Field Insulin-induced posthypoglycemic hyperglycemia as a cause of "brittle" diabetes. Am.J.Med. 47, 891 (1969)
- 16) Buchanan, K.D. and M.T. McKiddie The Normal Insulin Response to Glucose. Diabetologia 3, 460 (1967)
- 17) Buding, A., J.Schnee-weiss und E. Bock Klinische Beobachtungen und Erfahrungen in der Behandlung des Diabetes mellitus mit Biguaniden. Intern.Biguanid-Symposium, Aachen G. Thieme, Stuttgart 1960
- 18) Burns, F.H. Orale Therapie des Diabetes mellitus. The Med.Journ.of Australia 50/II, 783 (1963)
- 19) Butterfield, W.J.H. and W.van Westering, Edts. Tolbutamide - After Ten Years. Excerpta Medica Foundation, New York 1967
- 20) Buttermann, P., K.Schwartz, R.Schulze-Sölde und M.Dumbacher Untersuchungen über den Fettstoffwechsel. Diabetologia 1, 180 (1965)
- 21) Camerinius-Davalos, R.A. and A. Marble Incidence and cause of secondary failure in treatment with tolbutamide. J.Amer.Med.Ass. 181, 1 (1962)
- 22) Cameron, M.P. and D.O'Connor (Edts.) The aetiology of diabetes mellitus and its complications. Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, Vol. 15 Churchill, London 1964
- 23) Conn, J.W. and S.S. Fajans The prediabetic state. A concept of dynamic resistance to a genetic diabetic influence. Am.J.Med. 31, 839 (1961)
- 24) Constam, G.R. Wie diagnostiziert man Frühfälle von Diabetes mellitus ? Praxis 53, 202 (1964)
- 25) Constam, G.R. Das Pankreas. In A. Labhart: Klinik der inneren Sekretion. Springer, Berlin 1957

- 26) Creutzfeldt, W. Diabetesprobleme.
Dtsch.med.Journal 15, 605 (1964)
- 27) Creutzfeldt, W. Die Zuckerkrankheit als Lebens-
schicksal für den Kranken und
Aufgabe für die klinische und
theoretische Medizin.
Med. Klin. 61, 565 (1966)
- 28) Creutzfeldt, W. Lebensschicksal Diabetes.
Monatsk.ärztl.Fortbildg.15,50(1965)
- 29) Creutzfeldt, W. Zur Therapie des Diabetes mellitus.
Med. klin. 58, 41 (1963)
- 30) Creutzfeldt, W., F.Andreu-Kern and
R.Discher Correlation of plasma levels of
oral antidiabetic agents with
blood sugar responses.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 82, 537 (1959)
- 31) Creutzfeldt, W. und D. Söling Orale Diabetestherapie und ihre
experimentellen Grundlagen.
Ergeb.nn.Med. 15, 99 (1960)
- 32) Creutzfeldt, W., K.Wille und H.Kaup Intravenöse Belastungen mit
Glucose, Insulin und Tolbutamid
bei Gesunden, Diabetikern, Leber-
zirrhotikern und Insulomträgern.
Dtsch.med.Wschr. 43, 2173 (1962)
- 33) Daweke, H. Therapie des labilen Diabetes
mellitus.
Dtsch.med.Wschr. 93, 1771 (1968)
- 34) Daweke, H. Schwierigkeiten bei der Insulin-
behandlung.
Therapiewoche 18, 20 (1968)
- 35) Daweke, H., H.Lieber- Die Insulinsekretion bei Adipo-
meister, D.Grünekleee sitas und Diabetes.
und K.Oberdisse Med.Welt 20, 1872 (1969)
- 36) Deuil, R. und Diagnostik des latenten Diabetes
M. Letailleur beim Erwachsenen.
Münch.med.Wschr. 110, 805 (1968)
- 37) Dickens, F., P.J.Randle Carbohydrate, Metabolism and its
and W.J.Whelau, Edts. Disorders.
Academic Press, London/NewYork 1968
- 38) Ditschuneit, H. und Fettsucht und Diabetes mellitus.
J.D. Faulhaber Ärztl.Forsch. 24, 313 (1970)
- 39) Ditschuneit, H. und Beitrag zur Pathogenese der
K. Federlin Insulinresistenz.
Dtsch.med.Wschr. 91, 853 (1966)

- 40) Doar, J.W.H. Metabolische Aspekte der Fettsucht.
Münch.med.Wschr. 110, 112 (1968)
- 41) Duncan, L.J.P. and Oral insulin substitutes.
J.D. Baird Pharm.Rev. 12, 91 (1960)
- 42) Ellenberg, M. and Clinical diabetes mellitus.
H. Rifkin McGraw-Hill, New York 1962
- 43) Enders, W. Behandlung des adipösen Alters-
diabetikers mit Silubin retard.
Münch.med.Wschr. 108, 1063 (1966)
- 44) Fajans, S.S. and Prediabetic conditions and early
J.W. Conn detection of diabetes. 4e Congrès
de la Fédération internationale
du Diabète, Genève 1961.
Medecine et Hygiène, Vol.I,
Genève 1961
- 45) Fankhauser, S. Neuere Aspekte der Insulintherapie.
Schweiz.med.Wschr. 99, 414 (1969)
- 46) Franke, H. und J.Fuchs Ein neues antidiabetisches Prinzip.
Dtsch.med.Wschr. 80, 1449 (1955)
- 47) Frick, E. Zerebralsklerose und latent dia-
betische Stoffwechselstörung.
Münch.med.Wschr. 109, 2694 (1967)
- 48) Frösch, E.R. und Das Coma diabeticum.
P.H. Rossier Internist 6, 400 (1965)
- 49) Gambliani-Zoccoli, G. BZ 55 in der Therapie des Diabetes.
Ref.: Minerva med. 39, 1510 (1956)
- 50) Garcia, C.C. Eine neue antidiabetisch wirkende
Substanz (Artosin).
Med.esp. 37, 138 (1957)
- 51) Gardner, P. Severe hypoglycemia in elderly
patients receiving therapeutic
doses of tolbutamide.
J.Amer.Med.Ass. 186, 991 (1963)
- 52) Genes, S.G. Indikationen und Kontraindikationen
für die Behandlung des Diabetes
mellitus mit Sulfonamiden.
Klin.Med.Mosk. 39, 17 (1961)
- 53) Ghalioungui, C. Orale Sulfonamidtherapie des
Diabetes mellitus.
Ärztl. Praxis 9, 514 (1956)

- 54) Glogner, P. und F. Dürr Katamnese einer Diabetes-Suchaktion.
Dtsch.med.Wschr. 90, 2190 (1965)
- 55) Gordon, E.S. Relationship between obesity and
diabetes mellitus.
Metabolism 11, 819 (1962)
- 56) Grafe, E. Ernährungs- und Stoffwechselkrank-
heiten und ihre Behandlung.
Springer, Berlin 1958
- 57) Grafe, E. und J.Kühnau Krankheiten des Kohlenhydrat-
stoffwechsels. In: Handb. inn. Med.,
Bd. VII/2.
Springer, Berlin 1955
- 58) Grönberg, A.,
 T.Larsson and J.Jung Diabetes in Sweden.
Acta Med.Scand.suppl.477
Stockholm 1967
- 59) Gsell, O. Epidemiologie des Diabetes.
Dtsch.med.Wschr. 93, 2446 (1968)
- 60) Haller, H. und
 S.E.Strauzenberg Orale Diabetestherapie.
Verlag Edition, Leipzig 1966
- 61) Harders, H. Das Gefäß-System beim Diabetes
mellitus.
Internist 5, 111 (1964)
- 62) Haslbeck, M. Langzeitbehandlung des Diabetes
mellitus.
Intern.Praxis 10, 477 (1970)
- 63) Haunz, E.A. Insulin, Sulfonylureas and the
diabetic patient.
GP 19, 124 (1959)
- 64) Heisig, N. Die orale Diabetestherapie.
Internist 5, 140 (1964)
- 65) Herrera Pombo, J.L. Klinische Formen des Diabetes
und deren therapeutische Besonder-
heiten.
Münch.med.Wschr. 109, 1955 (1967)
- 66) Heusler, A., L.K.Widmer
 und S.C.Plechl Zur Häufigkeit des Diabetes
mellitus bei 750 berufstätigen
Männern.
Schweiz.med.Wschr. 97, 110 (1967)

- 67) Jahnke, K. In: K. Oberdisse und K. Jahnke: Fortschritte der Diabetesforschung. G. Thieme, Stuttgart 1963
- 68) Jobst, H. Labordiagnostik des Diabetes mellitus. Münch.med.Wschr. 112, 674 (1970)
- 69) Jorde, R. The epidemiology of diabetes in Western Europe. Proceedings of the Sixth Congress of the International Diabetes Federation, Stockholm 1967. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1969
- 70) Joslin, E.F., H.F. Root, P. White and A. Marble The treatment of diabetes mellitus. 10th ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1959
- 71) Kalk, H. The relationship between fatty liver and diabetes mellitus. Diabetes 10, 75 (1961)
- 72) Karam, G.H., G.M. Grodsky and P.H. Forsham Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay. Diabetes 12, 197 (1963)
- 73) Kink, R., O. Kunz und C. Rettich Ein Beitrag zur Behandlung des Diabetes mellitus mit Silubin retard in der Klinik. Med.Mschr. 20, 36 (1966)
- 74) Kipnis, D.M. In: Pathogenesis of Diabetes mellitus. Nobel Symposium 13. Edts. E. Cerasi and R. Luft. Almquist and Wiksell, Stockholm 1970
- 75) Klein, W., P. Hole, H.B. Dietzmann und A. Buding Die Behandlung des Diabetes mellitus mit Biguaniden. Münch.med.Wschr. 111, 1363 (1969)
- 76) Knick, B. Diabetes Diagnostik. Studienreihe Boehringer, Mannheim 1967
- 77) Knick, B. Diabetesformen und diabetologische Nomenklaturen. DÄ 64, 2331 (1967)
- 78) Knick, B. Orale Therapie diabetischer Frühstadien. Vortr. I. Symposium Soc. Diabetol. Ital., Catania 1966

- 79) Knick, B. und F.Folkert Zur klinischen Einstellbarkeit der verschiedenen Diabetesformen. Münch.med.Wschr. 107, 83 (1965)
- 80) Knick, B., H.J.Lange, and K. Heckmann Correlation between adiposity, hepatic steatosis, and abnormal glucose metabolism. Acta Diabetologica Latina 1, 394 (1964)
- 81) v.Knorre, G., H.Bode und M.Steigemann Fettsuchtfrequenz und Diabetes-morbidität. Zschr.inn.Med. 25, 61 (1970)
- 82) Kopp, H. Ergebnisse der Diabetes-therapie mit Silubin retard. Med.Klin. 61, 592 (1966)
- 83) Korp, W. Statistisch-analytische Studie über den Insulinbedarf des Diabetikers. 4e Congrès de la Fédération internationale du Diabète, Genève 1961. Vol.I, Médecine et Hygiène, Genève 1961
- 84) Kracht, J. und J.G.Rausch-Stroomann Das Inselzellsystem unter N₁- Sulfanilyl - N₂- n - butyl-carbamid. Naturwissenschaften 8, 180 (1956)
- 85) Krall, L.P. Ten Years' Experience with the Biguanides in the Treatment of the Diabetes Mellitus. II.Intern. Biguanid-Symposion, Düsseldorf 1967 G.Thieme, Stuttgart 1968
- 86) Kühnau, J. Komplikationen der Langzeit-Therapie mit Antidiabetika. Ther.d.Gegenw.105, 326 (1966)
- 87) Kuntz, E. Systematik und Klinik des Diabetes mellitus. Münch.med.Wschr. 112, 665 (1970)
- 88) Kunz, O. Das Diabetes-mellitus-Syndrom. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1965
- 89) Lawecki, J., K.M.Bartelt und E.F.Pfeiffer Immunologisch messbares Insulin bei Stoffwechselgesunden, Fettsüchtigen und adipösen Diabetikern nach intravenöser Gabe von Glucose, Tolbutamid und Glucagon. Diabetologia 3, 422 (1967)

- 90) Lederer, J. Diabète et Obésité.
Pathol.Biol. 5, 1721 (1957)
- 91) Leibel, B.S. and On the nature and treatment of
G.A. Wrenshall diabetes.
Excerpta Medica Foundation,
Amsterdam 1965
- 92) Leubner, H. Klinische Erfahrungen mit der
peroralen Therapie des Diabetes
mellitus.
Wien.Klin.Wschr. 76, 577 (1964)
- 93) Linder, A. Statistische Methoden für Natur-
wissenschaftler, Mediziner und
Ingenieure. 3.Aufl.
Birkhäuser, Basel 1960
- 94) Loubatières, A. Experimental studies for the
tentative use of hypoglycaemic
sulphonamides as prophylactic
agent against diabetes.
Proc.Roy.Soc.Med. 53, 595 (1960)
- 95) Lotz, U. Über häufiger beobachtete Fehler
bei der Insulineinstellung und
ihre Vermeidung.
Zschr.ärztl.Fortbild.59,693(1965)
- 96) Lübken, W. Diabetes mellitus.
Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1960
- 97) Magyar, I. Diabetes mellitus.
Medicine, Budapest 1963
- 98) Mahrhofer, E. und Über die Tablettenbehandlung des
H. Mehnert Diabetes mellitus.
Dtsch.med.J. 14, 732 (1963)
- 99) Marks, V. and F.C.Rose Hypoglycaemia.
Blackwell, Oxford 1965
- 100) Mayer, J. Genetic factors in obesity.
Bull. N.Y. Acad.Med. 36, 323 (1960)
- 101) Mehnert, H. Aktuelle Diabetesprobleme in
Klinik und Praxis.
Dtsch.med.Wschr. 91, 744 (1966)
- 102) Mehnert, H. Zur Biguanidbehandlung bei Alters-
diabetikern. II.Intern.Biguanid-
Symposium, Düsseldorf 1967.
G.Thieme, Stuttgart 1968

- 103) Mehnert, H.,
H.Kuhlmann und
M.Haslbeck Neue pathogenetische Erkenntnisse
und Therapie des Diabetes mellitus.
Fortschr.Med. 86, 349 (1968)
- 104) Mehnert, H., H.Sewering,
W.Reichstein und H.Vogt Früherfassung von Diabetikern in
München 1967/68.
Dtsch.med.Wschr. 43, 2044 (1968)
- 105) Mirsky, T.A.,
G.Perisutti and
D.Diengott The inhibition of insulinase by
hypoglycemic sulfonamids.
Metabolism 5, 156 (1956)
- 106) Mohnike, G. Diabetische Angiopathie.
Dtsch.Z.Verd.u.Stoffwechselkr.
22, 15 (1962)
- 107) Mohnike, G. Diagnose und Behandlung diabeti-
scher Blutgefäßskomplikationen.
Internist.Prax. 3, 99 (1963)
- 108) Mohnike, G. und
U. Hagemann Die Wirkung verschiedener Dosen
von N₁-Sulfanilyl-N₂-n-butyl-
carbamid.
Arzneimittel-Forsch. 7, 389 (1956)
- 109) Mohnike, G., H.Ulrich
und E. Jutzi Untersuchungen zur Einstellbarkeit
von Diabetikern auf N-(4-Methyl-
benzolsulfonyl)-N'-butyl-Harnstoff.
Klin.Wschr. 35, 845 (1957)
- 110) Molnar, G.D.,
C.F. Gastineau, J.W.Rose-
vear and K.E.Moxness Quantitative aspects of labile
diabetes.
Diabetes 14, 279 (1965)
- 111) Müting, D. Früherkennung des Diabetes mellitus.
Fortschr.Med. 87, 7 (1969)
- 112) Müting, D. Früherkennung des Diabetes mellitus
in Praxis und Klinik.
Med.Welt 17, 1733 (1966)
- 113) v.Noorden, C. und
S. Isaac Die Zuckerkrankheit und ihre
Behandlung.
Springer, Berlin 1927
- 114) Oberdisse, K. Bemerkungen zum heutigen Stand
der Diabetesforschung, insbesondere
zur Pathogenese des Diabetes.
Med.Welt 41, 2411 (1967)
- 115) Oberdisse, K. Zur Pathogenese des Diabetes
mellitus.
Therapiewoche 18, 1 (1968)

- 116) Oberdisse, K., H.Blank und K.A. Hüter Die Erfassung prädiabetischer Zustände.
Klin. Wschr. 40, 446 (1962)
- 117) Oberdisse, K. und K. Jahnke, Hrsg. Diabetes mellitus. III.Kongress der International Diabetes Federation, Düsseldorf 1958.
G.Thieme, Stuttgart 1959
- 118) Oberdisse, K. und K. Jahnke, Hrsg. Fortschritte der Diabetesforschung. I. Symposion des Deutschen Diabetes-Komitee 1962.
G.Thieme, Stuttgart 1963
- 119) Oelz, O. und E.R. Froesch Zur Pathogenese des Diabetes mellitus
Therapiewoche 20, 1470 (1970)
- 120) v.Oldershausen, H.F. Diabetes mellitus. In: Lehrbuch der Inneren Medizin.Hrsg.R.Gross und D.Jahn.
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1966
- 121) Pell, S. and C.A. D'Alonzo Factors associated with long-term survival of diabetics.
J.Amer.med.Ass. 214, 1833 (1970)
- 122) Pense, G., G.Panzram, J. Meinhold und D. Pissarek Coma diabeticum.
Schweiz.med.Wschr. 101,1275 (1971)
- 123) Petrides, P. Über den derzeitigen Stand der Diabetesbehandlung.
Klin.Mbl.Augenhk.147, 777 (1965)
- 124) Pfeiffer, E.F. Die orale Behandlung des Diabetes mellitus. Schriftenreihe der Bayerischen Landesärztekammer Bd.3
München 1964
- 125) Pfeiffer, E.F. Insulin im Blut. Sekretion, Transport und klinische Aspekte.
Gastroenterologia, Suppl.ad.Vol. 104, 46 (1965)
- 126) Pfeiffer, E.F., H. Ditschuneit und K. Schöffling Die orale Diabetesbehandlung mit Sulfonylharnstoffen unter dem Aspekt des endokrinen Defekts beim Altersdiabetes.
Chemotherapie 2, 283 (1961)
- 127) Pietschmann, H. und F. Reinhardt Statistisch-klinische Untersuchungen über den Altersdiabetes.
Wien.klin.Wschr. 75, 257 (1963)

- 128) Presser, W. und N.Müller Über die zahlenmässige Bedeutung des Diabetes mellitus aus klinischer und sozialmedizinischer Sicht.
Med. Klin. 55, 515 (1960)
- 129) Renold, A.E. und G.F. Cahill Diabetes mellitus. In: J.B.Stanbury, J.B.Wyngaarden and D.S. Fredrickson: The metabolic basis of inherited disease.
McGraw-Hill Book Comp., New York 1960
- 130) Robbers, H. Die Prognose des Diabetes.
Zschr.f.Allgemeinmediz.28,1304(1969)
- 131) Robbers, H. Praktische Diabetologie.
Werk-Verlag Banaschewski, München-Gräfelfing 1969
- 132) Rosenkranz, A. Dauerbehandlung und Lebensführung beim diabetischen Kind.
Pädiat.Prax. 2, 11 (1963)
- 133) Rothenbucher, G., S. Raptis und E.F. Pfeiffer Insulin oder orale Antidiabetika aus der Sicht von Forschung und Klinik.
Heilkunst 84, 215 (1970)
- 134) Samaan,N., J.Brown, R.Fraser and I. Trayner Effect of obesity and of starvation on insulin activity.
Brit.med.Journ. 1, 1153 (1965)
- 135) Sauer, H. Heutige Möglichkeiten der Insulintherapie.
Internist 5, 135 (1964)
- 136) Sauer, H. und C. Böninger Was ist gesichert in der Therapie des Diabetes mellitus ?
Internist 11, 430 (1970)
- 137) Schachor, J. Die Prognose des Coma diabeticum.
Praxis 52, 1738 (1970)
- 138) Schilling, I. Über die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit Biguaniden.
Zschr.inn.Med. 14, 705 (1959)
- 139) Schimmler, W. Diabetes mellitus und Arterienelastizität.
Münch.med.Wschr. 112, 697 (1970)

- 140) Schless, G.L. and G.G. Duncan The beneficial effect of intermittent total fasts on the glucose tolerance in obese diabetic patients. Metabolism 15, 98 (1966)
- 141) Schliack, V. Diabetesprobleme. Dtsch.med.Wschr. 79, 855 (1954)
- 142) Schliack, V. Epidemiology of diabetes in Eastern Europe. Proceedings of the Sixth Congress of the International Diabetes Federation, Stockholm 1967. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1969
- 143) Schliack, V. Mangelernährung und Diabetesmorbidity, Untersuchungen an 11294 Diabetikern. Zschr.klin.Med.151, 382 (1954)
- 144) Schliack, V. Statistisch-klinische Diabetesfragen. Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1953
- 145) Schliack, V. Über die Diabetesmorbidity. Dtsch.med.Wschr. 90, 2321 (1965)
- 146) Schmidt, F.H. In: K.Oberdisse und K. Jahnke: Fortschritte der Diabetesforschung. G.Thieme, Stuttgart 1963
- 147) Schmitt-Halin, E. Invenol-Stosstherapie bei Diabetes mellitus. Med.Klin. 52, 899 (1957)
- 148) Schneeweiss, J. Alte und neue Erkenntnisse bei der Einstellung des Diabetes mellitus. Ther.d.Gegenw. 95, 293 (1956)
- 149) Schneeweiss, J. Praktische Hinweise für die Behandlung des Diabetes mellitus. Berl.Med. 7, 243 (1956)
- 150) Schneeweiss, J. Wie ändert sich der durchschnittliche Insulinbedarf des Diabetikers bei jahrelanger Insulinbehandlung? Medizinische 1, 418 (1959)

- 151) Schneeweiss, J., E.Bock und A. Buding Biguanide in der Therapie des Diabetes mellitus.
Dtsch.med.Wschr. 85, 2179 (1960)
- 152) Schneeweiss, J. und A. Buding Ein Beitrag zur Therapie des Diabetikers mit Biguaniden.
Dtsch.med.J. 14, 737 (1963)
- 153) Schneider, H.J. Insulinunverträglichkeit.
Hippokrates 36, 105 (1956)
- 154) Schneider, H.J., H.W.Wache, H.Bartels und H. Burrmann Stichprobenuntersuchung zur Diabeteshäufigkeit der Landbevölkerung in der 2. Lebenshälfte.
Zschr.Inn.Med. 25, 809 (1970)
- 155) Schneider, T. und W.M. Politzer BZ 55 and D 860 in the treatment of diabetes mellitus.
S.Afr.med.J. 31, 142 (1957)
- 156) Schöffling, K. Früherkennung, Früherfassung und Frühbehandlung der Zuckerkrankheit.
Mkurse f.ärztl.Fortbildg. 15, 321 (1965)
- 157) Schöffling, K. Kontrolle und Therapie beim Diabetes mellitus des Erwachsenen.
Dtsch.Ärztebl. 67, 2381 (1970)
- 158) Schöffling, K. Orale Antidiabetika.
Dtsch.Z.Verdauskskr.21,269 (1962)
- 159) Schöffling, K. Stand der Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Biguaniden.
Therapiewoche 1, 11 (1968)
- 160) Schöffling, K., H. Ditschuneit und E.F. Pfeiffer Die zeitliche Begrenzung der Anwendbarkeit von Sulfonylharnstoffen bei der Behandlung des Altersdiabetikers. Verhandlungsbericht IV.Kongress der Internationalen Diabetes-Vereinigung, Genf 1961. Bd. I.
Ed.Médecine et Hygiène, Genf 1961
- 161) Schöffling, K. und R. Petzold Neue Behandlungsaspekte beim Altersdiabetes.
Therapeutische Berichte Bayer Leverkusen 41, 3 (1969)

- 162) Schöffling, K.,
E.F. Pfeiffer,
H. Ditschuneit,
K. Federlin und
H. Wildberger
Fünf Jahre Sulfonylharnstoff-
therapie des Diabetes mellitus.
Med.Welt 16, 827 (1961)
- 163) Schricker, K.T.
Ergebnisse der peroralen Therapie
des Diabetes mellitus.
Med.Klin. 53, 57 (1958)
- 164) Schubert, R., H. Peters
und H. Deuter
Gerontologische Besonderheiten
des Diabetes mellitus.
Zschr.f.Alternsforsch. 10, 102 (1956)
- 165) Schubert, R., H. Peters
und G. Stewens
Klinische Wandlungen des Diabetes
mellitus im Verlaufe des Lebens.
Zschr.f.Alternsforsch. 10, 205 (1957)
- 166) Schuler, C.
Erfahrungen mit der peroralen
ambulanten Diabetestherapie.
Ärztl.Praxis 8, 14 (1956)
- 167) Schuler, C.
Über die ambulante Diabetes-
einstellung mit Sulfonamid BZ 55.
Dtsch.Ärztebl. 11, 43 (1956)
- 168) Schuler, C.
Zwei Jahre orale Diabetestherapie.
Landarzt 33, 988 (1957)
- 169) Schwartz, R.
The critically ill child: diabetic
ketoacidosis and coma.
Pediatrics 47, 902 (1971)
- 170) Sdrobici, D. und E. Beer
Valeur et limites de la méthode
statistique dans l'étude de
l'obésité diabétogène.
Le Diabète 17, 88 (1969)
- 171) Seige, K.
Diabetes mellitus.
Edition-Verlag, Leipzig 1964
- 172) Seige, K. und
G. Hevelke
Sexualdifferenzen beim Diabetes
mellitus als klinisch-statisti-
sches Problem.
Dtsch.Zschr.Verdaunungskr.
20, 234 (1960)
- 173) Sharkey, T.P.
Newer perspectives in diabetes
with comments on synthetic
insulin and oral agents.
Lancet 84, 469 (1964)

- 174) Singer, D.L. and D. Hurwitz Long-term experience with sulfonylureas and placebo. New Eng.J.Med. 277, 450 (1967)
- 175) Steigerwaldt, F. Perorale Therapie des Diabetes mellitus. Therapiewoche 7, 151 (1956)
- 176) Steigerwaldt, F. Stand der oralen Therapie des Diabetes mellitus. Med.Klin. 51, 1688 (1956)
- 177) Steigerwaldt, F. Wechsel zwischen Insulin und oralen Antidiabetika. Med.Klin. 52, 158 (1957)
- 178) Steigerwaldt, F. und R. Kink Erweiterung der oralen Diabetes-therapie. Med.Welt 12, 275 (1961)
- 179) Stockhausen, J. Eine alarmierende Bilanz. Dtsch.Ärztebl. 62, 1979 (1965)
- 180) Stötter, G. und I. Seidler Der heutige Stand der oralen Diabetesbehandlung. Diabetiker 6, 149 (1956)
- 181) Stone, D.B. A study of the incidence and causes of poor control in patients with diabetes mellitus. Amer.J.Med.Sciences 241, 435 (1961)
- 182) Stowers, J.M. and P.D. Bewsher The long-term use of sulfonyl-ureas in diabetes mellitus. Lancet 1, 122 (1962)
- 183) Stratmann, F.W. Beitrag zur Beurteilung der Lang-zeiteinstellung des Diabetikers. Gastroenterologia, Suppl.ad Vol.104, 181 (1965)
- 184) Stratmann, F.W. Über Spätversager bei der per-oralen Diabetestherapie und ihre kombinierte Behandlung. Med.Klin. 52, 589 (1957)
- 185) Strauzenberg, S.E. und H. Haller Zum heutigen Stand der Kenntnisse und Anschauungen über den Wirkungsmechanismus der peroralen Antidiabetika aus der Sulfonyl-harnstoffreihe. C.F. Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim 1965

- 186) Strauzenberg, S.E.,
H.Haller und H.Meyer Beitrag zum Problem des Wirkungs-
mechanismus der blutzuckersenkenden
Sulfonylharnstoffe.
Dtsch.med.Wschr. 84, 1097 (1959)
- 187) Strauzenberg, S.E.,
H.Haller und H.Meyer Zur Problematik des Spätversagens
der peroralen Diabetestherapie.
Schweiz.med.Wschr. 95, 628 (1965)
- 188) Studer, E., M.Cikes
und L.K. Widmer Blutzucker und Alter.
Dtsch.med.Wschr. 94, 1179 (1969)
- 189) Life-Extension-Institute
of N.Y.City Tables of normal body weight.
Wiss.Tabellen Geigy, Basel 1956
- 190) Teuscher, A. Zur Diagnose und Therapie des
Diabetes mellitus.
Schweiz.med.Wschr. 93, 530 (1963)
- 191) Thieding, F. Der Diabetes mellitus im Spiegel
der Sozialstatistiken.
Ärztl.Praxis 17, 414 (1965)
- 192) Tobiasch, V. Fortschritte in der Diabetes-
therapie.
Med.Mschr. 10, 663 (1956)
- 193) Tobiasch, V. und
Y. El-Sourani Hyperthyreose, Überernährung und
Diabetes mellitus.
Münch.med.Wschr. 109, 2632 (1967)
- 194) Ungar, U., L.Freedman
and S.L. Shapiro Pharmacological studies of a new
oral hypoglycemic drug.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med.95, 190 (1957)
- 195) Unger, R.H. and
J.W. Davidson Current status of aryl-sulfonyl-
ureas in treatment of diabetes
mellitus.
J.Amer.Med.Ass. 162, 447 (1956)
- 196) Unger, R.H. and
L.L. Madison A new diagnostic procedure for
mild diabetes mellitus.
Diabetes 7, 6 (1958)
- 197) Vague, J.,
J.L. Codaccioni,
M. Teitelbaum,
P.Vague, P.J.Bernard
and J. Boyer Clinical and biological peculiari-
ties of diabetogenic obesities.
2d.Internat.Congress of Endocrino-
logy, London 1964.
Excerpta Medica Foundation ed.977
- 198) Vallance-Owen, J. In: K.Oberdisse und K.Jahnke:
Fortschritte der Diabetesforschung.
G.Thieme, Stuttgart 1963

- 199) Vinke, B.,
W.F. Nagelsmit and
F.S.P. van Buchem Some statistical Investigations
in Diabetes mellitus.
Diabetes 8, 100 (1959)
- 200) Voss, G. und M.Brogliè Zur Frage der Diabetesbehandlung
mit Biguaniden.
Med.Klin. 56, 72 (1961)
- 201) Wada, S., S.Toda,
Y.Omori, M.Yamakido
and W.G. Blackard The clinical features of diabetes
mellitus in Japan as observed in
a hospital outpatient clinic.
Diabetes 13, 485 (1964)
- 202) Wagner, G. Diabetes und Nierenkrankheiten.
Methodik und Ergebnisse einer
Vorsorgeuntersuchung.
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1971
- 203) Wallenfels, K.,
H.D. Summ und
W. Creutzfeldt Enzymatische Untersuchungen zum
Wirkungsmechanismus der blut-
zuckersenkenden Medikamente.
Dtsch.med.Wschr. 82, 1581 (1957)
- 204) Warren, S. and
P.M. Le Compte The pathology of diabetes mellitus.
Lea & Febiger, Philadelphia 1952
- 205) Wehling, H. Klinischer Bericht über 450 mit
dem oralen Antidiabetikum Rastinon
"Hoechst" behandelte Diabetiker.
Münch.med.Wschr. 98, 1699 (1956)
- 206) Weinberg, S. Advance in treatment of diabetes
mellitus.
Indian Practit. 9, 945 (1956)
- 207) West, K.M.,
J.A.Wulff and D.G.Reigel Oral Carbohydrate Tolerance Tests.
Arch.InternMed. 113, 641 (1964)
- 208) Westervelt, F.B. Uremia and Insulin Response.
Arch.Intern.Med. 126, 865 (1970)
- 209) Westlund, K. Mortality of Diabetics.
Universitetsforlaget, Oslo 1969
- 210) White, P. 50 Jahre - Die Überwindung des
Diabetes.
Med.Trib. 6, 7 (1971)
- 211) Williams, R.H., eds. Diabetes.
Paul B.Hoeber Inc., New York 1962
- 212) Winkelvoss, E.,
S. Benndorf, R.Wende-
kamm und G.Scharfenberg Potentieller und latenter Diabetes
mellitus bei Adipositas.
Dtsch.Ges.Wesen 24, 758 (1969)

- 213) Winter, K.A. Beiträge zur Praxis der modernen Diabetikerbehandlung. Zschr.ärztl.Fortbildg. 51, 289 (1957)
- 214) World Health Organisation Diabetes mellitus, Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series No.310 Deutsche Übersetzung von H.Mehnert und E.Mahrhofer.
- 215) Young, F.G. The mechanism of action of insulin. Blackwell, Oxford 1960
- 216) Zawacki, F. und F.Jung Über neue blutzuckerwirksame Verbindungen. Klin.Wschr. 35, 363 (1957)
- 217) Zech, L. Klinische Erfahrungen bei der Einstellung des Diabetes mellitus insbesondere mit Sulfonylharnstoffen (SH). Z.ges.inn.Med. 18, 636 (1963)
- 218) Zöllner, N., Hrsg. Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. G.Thieme, Stuttgart 1957
- 219) Zoloff, R. und A. Stefanowa Die Behandlung des Diabetes mellitus mit einem oralen Antidiabetikum. Arzneimittel-Forsch.(Drug.Res.) 8, 442 (1958)

D a n k s a g u n g

Mein Dank gebührt Herrn Professor
Dr. med. R. Schubert für die Über-
lassung des Themas und für die mir
von ihm zuteil gewordene Unter-
stützung.

Herrn Dr. med. O. Lindner danke ich
für wertvolle Anregungen und für die
Förderung des Fortgangs dieser Arbeit.

Lebenslauf

- Personalien: Werner Hermann Wolfgang Pilz, geb.
28.8.1936 in Oelsnitz/Grossenhain.
Deutsche Staatsangehörigkeit.
- Eltern: Werner Pilz, früher Lehrer, und
Frieda Pilz, geb. Huck.
- Schulbesuch: 1942 bis 1950 Volksschule in Dresden,
1950 bis 1953 Oberschule Dresden-Ost.
Nach Übersiedlung in die Bundesrepublik
im November 1953 Math.-Naturw. Gymnasium
in Neukirchen/Moers von 1954 bis 1955.
Hier 1955 Abitur.
- Medizinstudium: 1955 bis 1957 Universität München,
1961 bis 1966 Universität Erlangen.
- Staatsexamen: 21.10.1966 in Erlangen.
- Medizinalassistentenzeit: Dezember 1966 bis Juli 1967
Kreiskrankenhaus Hofheim/Ufr. (Chirurgie)
Juli 1967 bis März 1968 II. Medizinische
Klinik der Städtischen Krankenanstalten
Nürnberg (Innere),
April 1968 bis Dezember 1968 Kreiskran-
kenhaus Rottenburg/Laaber (Gynäkologie).
- Approbation: 16.12.1968 durch Bayerisches Staats-
ministerium des Inneren.
- Ausbildung zum Facharzt für Orthopädie: Dezember 1968
bis Dezember 1969 Kreiskrankenhaus
Rottenburg/Laaber (Chirurgie) und
Januar 1970 bis Dezember 1972 Ortho-
pädische Klinik Lindenlohe.

